

**Júlia Corradi de Faria Andrade**

**NOVAS CONSIDERAÇÕES SOBRE O PAPEL DA LÂMINA  
CRIVOSA NO GLAUCOMA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo - Escola Paulista  
de Medicina para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

São Paulo  
2019

**Júlia Corradi de Faria Andrade**

**NOVAS CONSIDERAÇÕES SOBRE O PAPEL DA LÂMINA  
CRIVOSA NO GLAUCOMA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Dissertação apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo - Escola Paulista de  
Medicina para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Orientador: Prof. Dr. Tiago dos Santos  
Prata, PhD

Coorientador: Prof. Dr. Fabio Nishimura  
Kanadani, PhD

São Paulo

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,  
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Corradi de Faria Andrade, Júlia

Novas considerações sobre o papel da lâmina crivosa no glaucoma:  
revisão bibliográfica / Júlia Corradi de Faria Andrade. - São Paulo, 2019.  
xv, 52f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola  
Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Oftalmologia e  
Ciências Visuais.

Título em inglês: New considerations on the role of the lamina cribrosa  
in glaucoma: a review.

1. lâmina crivosa. 2. glaucoma. 3. tomografia de coerência óptica  
(OCT). 4. enhanced depth imaging (EDI-OCT). 5. swept-source OCT (SS-  
OCT).

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**  
**OFTALMOLOGIA E CIÊNCIAS VISUAIS**

Chefe do Departamento: Prof. Dr. Mauro Campos

Coordenador do curso de pós-graduação: Prof. Dr. Augusto Paranhos Jr.

**Júlia Corradi de Faria Andrade**

**NOVAS CONSIDERAÇÕES SOBRE O PAPEL DA LÂMINA  
CRIVOSA NO GLAUCOMA: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Presidente da banca:

Prof. Dr. Tiago dos Santos Prata

Banca examinadora:

---

Prof. Dra. Núbia Vanessa Lima de Faria

---

Prof. Dr. Mauro Leite Toledo

---

Prof. Dr. Ricardo Augusto Paletta Guedes

---

Prof. Dr. Carolina Pelegrini Barbosa Gracitelli

## **Dedicatória**

*Aos meus pais, Lincoln e Nira, exemplos de retidão, caráter e fé.*

*Ao meu esposo João, suporte diário e amor incondicional.*

## **Agradecimentos**

*A Deus pela minha vida e saúde.*

*Aos meus pais Lincoln e Nira pela oportunidade do estudo, apoio irrestrito e por nos apresentarem o caminho da honestidade e persistência. Gratidão eterna.*

*Ao meu esposo João Flávio, pelo amor, parceria, suporte, paciência e por seguir ao meu lado desde os tempos do colégio.*

*Às minhas irmãs Sílvia e Luíza, pelo carinho, incentivo, apoio, amizade e presença constante em minha vida.*

*Aos amigos Fábio Kanadani e Tiago Prata, exemplos de mestres, pela generosidade, sabedoria, orientação, estímulo contínuo e por acreditarem em mim.*

*Aos amigos, familiares e pacientes pelo respeito e torcida.*

## Lista de quadros

Quadro 1	Características laminares e achados anatômicos associados a alterações funcionais e hemorragias de disco .....	31
Quadro 2	Características laminares e achados anatômicos associados a alterações estruturais do nervo óptico .....	33
Quadro 3	Características laminares e achados anatômicos associados à miopia / alta miopia .....	34
Quadro 4	Mudanças laminares pela variação da pressão intraocular .....	35



## Lista de figuras

Figura 1	Ilustração esquemática da cabeça do nervo óptico.....	4
Figura 2	Imagem da CNO obtida por meio da OCT de domínio espectral em olho esquerdo com suspeita de glaucoma .....	9
Figura 3	Diferenciação entre o tecido pré-laminar e a lâmina crivosa .....	12
Figura 4	Imagem de tomografia de coerência óptica utilizando o modo de aquisição Enhanced Depth Imaging (EDI OCT) mostrando dois defeitos laminares focais (setas vermelhas) na mesma lâmina crivosa de um olho com glaucoma .....	13

## Lista de abreviaturas

AMB .....	Abertura da Membrana de Bruch
ART .....	Automatic Real Time
CFNR .....	Camada de Fibras Nervosas da Retina
CGR .....	Células Ganglionares da Retina
CNO .....	Cabeça do Nervo Óptico
CV .....	Campo Visual
EDI-OCT.....	Enhanced Depth Imaging OCT
GPAA .....	Glaucoma Primário de Ângulo Aberto
GPAF .....	Glaucoma Primário de Ângulo Fechado
GPN .....	Glaucoma de Pressão Normal
GPT.....	Gradiente de Pressão Translaminar
HD .....	Hemorragia de Disco
HO.....	Hipertensão Ocular
LC.....	Lâmina Crivosa
MD.....	Mean Deviation
NO.....	Nervo Óptico
OCT.....	Tomografia de Coerência Óptica
PIC .....	Pressão Intracraniana
PIO .....	Pressão Intraocular
PTL.....	Pressão Translaminar
SD-OCT.....	Spectral Domain OCT
SS-OCT.....	Swept Source OCT
TREC .....	Trabeculectomia

## Sumário

Dedicatória .....	v
Agradecimentos .....	vi
Lista de quadros.....	vii
Lista de figuras .....	viii
Lista de abreviaturas .....	ix
Resumo.....	xii
Abstract.....	xiv
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivos .....	2
1.2 Metodologia .....	2
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
2.1 Lâmina crivosa no glaucoma .....	4
2.1.1 Anatomia .....	4
2.1.2 Histórico .....	5
2.1.3 Papel na patogênese na doença .....	6
2.2 Evolução da avaliação <i>in vivo</i> da lâmina crivosa .....	7
2.2.1 OCT de domínio temporal.....	8
2.2.2 OCT de domínio espectral .....	9
2.2.3 <i>Enhanced depth imaging</i> OCT .....	11
2.2.4 <i>Swept source</i> OCT .....	14
2.2.5 Outros métodos de aprimoramento de visualização da lâmina crivosa <i>in vivo</i> com a OCT .....	15
2.2.6 Limitações relacionados a obtenção de imagens da lâmina crivosa <i>in</i> <i>vivo</i> com a OCT .....	16
2.3 Correlação entre alterações morfológicas da lâmina crivosa e o glaucoma .....	17
2.3.1 Espessura da lâmina.....	18
2.3.2 Profundidade e curvatura da lâmina .....	21
2.3.3 Defeitos localizados da lâmina.....	26
2.4 Relação entre características da lâmina crivosa e suscetibilidade para desenvolvimento e progressão do glaucoma.....	30

2.5 Aplicabilidade clínica na atualidade e diretrizes futuras .....	36
<b>3 CONCLUSÕES .....</b>	<b>39</b>
<b>4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>40</b>

## Resumo

**Objetivos:** Identificar as alterações da lâmina crivosa (LC) relacionadas ao desenvolvimento e progressão do glaucoma a partir dos estudos disponíveis na literatura atual. Oferecer direções futuras baseadas numa análise crítica dos dados, com foco em sua relevância clínica e aplicabilidade no dia a dia. **Métodos:** Revisão bibliográfica sobre o tema LC e glaucoma, utilizando as bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), PUBMED, e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). Como critérios de inclusão foram selecionados artigos (texto integral) nos idiomas português, inglês, espanhol ou francês, publicados nos últimos vinte anos (janeiro de 1998 a janeiro de 2018). Artigos considerados de relevância para o entendimento de alguns tópicos também foram incluídos, mesmo que sua publicação tenha sido pregressa. Os descritores utilizados foram: lâmina crivosa, lâmina cribiforme, glaucoma e tomografia de coerência óptica (OCT), *Enhanced Depth Imaging* OCT (EDI-OCT) e *Swept-Source* OCT (SS-OCT). **Resultados:** Diversas alterações da LC foram descritas *in vivo* após a evolução na tecnologia dos aparelhos de OCT, mais precisamente após o advento do *Spectral Domain* (SD-OCT), EDI-OCT e SS-OCT. Após a otimização da visualização das estruturas mais profundas, os estudos investigaram as alterações anatômicas laminares em olhos glaucomatosos e os achados mais relevantes foram a redução da espessura laminar, presença de defeitos localizados e o seu deslocamento posterior. A comparação desses achados com olhos normais mostrou que a análise da espessura laminar tem boa performance diagnóstica, comparável com parâmetros convencionais da OCT. Atualmente, as alterações laminares tem sido investigadas como fatores preditores para a progressão do glaucoma e alguns autores mostraram que a espessura laminar parece variar de acordo com o tipo de glaucoma e a severidade da doença e, possivelmente, funcionariam como um fator de risco independente para a progressão da doença. Além disto, a LC localizada mais posteriormente é mais frequentemente observada em olhos glaucomatosos, mesmo em estágios iniciais da doença. Olhos que apresentaram a LC mais deslocada posteriormente tiveram uma progressão estrutural e funcional mais rápida, sendo a

magnitude do deslocamento posterior um fator de risco independente para a progressão da doença. Por fim, é preciso destacar que nem sempre é possível visualizar a face laminar posterior, o que dificulta a medida da espessura da LC em certos casos. **Conclusões:** As alterações morfológicas documentadas a partir das novas tecnologias de OCT são promissoras como possíveis ferramentas adicionais de diagnóstico e acompanhamento do glaucoma e novos parâmetros laminares tem surgido como preditores de progressão da doença. Apesar do avanço da tecnologia, a adequada avaliação da espessura laminar ainda não é possível em todos os olhos. Como diretriz futura, acreditamos que o conhecimento mais detalhado do comportamento biomecânico da LC poderia não só fornecer novos parâmetros de suscetibilidade ao dano glaucomatoso, mas também proporcionar novas opções terapêuticas para o manejo do glaucoma, focadas na modificação da complacência laminar.

## Abstract

**Purpose:** To identify the lamina cribrosa (LC) changes related to the development and progression of glaucoma from the available studies in the current literature. Provide future directions based on a critical data analysis, focusing on its clinical relevance and day-to-day applicability. **Methods:** A literature review on the topics LC and glaucoma using Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS) databases - Latin American Center and Caribbean Region of Health Sciences Information Regional Medicine Library (BIREME), PUBMED, and Scientific Eletronic Library Online (Scielo). As inclusion criteria, were selected articles (full text) in Portuguese, English, Spanish or French languages, which have been published in the last twenty years (January 1998 to January 2018). Articles considered of relevance for the understanding of some topics were also included, even if published prior to the pre-defined time interval. The authors used the following descriptors: “lamina cribrosa”, “cribiform plate”, “glaucoma” and “optical coherence tomography (OCT)”, “Enhanced Depth Imaging OCT (EDI-OCT)” and “Swept Source OCT (SS-OCT)”. **Results:** Several morphological alterations of the lamina cribrosa have been described *in vivo* after the evolution of OCT devices, more pronounced after the advent of Spectral Domain (SD-OCT), EDI-OCT and SS-OCT. After optimizing the visualization of the deeper structures, the studies investigated laminar anatomical changes in glaucomatous eyes and the most relevant findings were the reduction of laminar thickness, the presence of localized defects and the posterior LC displacement (based on the anterior laminar depth, ALD). The comparison of these findings with normal eyes showed that the analysis of the laminar thickness has a good diagnostic performance, comparable with conventional OCT parameters. Currently, laminar changes have been investigated as predictive factors for glaucoma progression and some authors have shown that laminar thickness appears to vary according to the type of glaucoma and the severity of the disease, and would possibly be an independent risk factor for glaucoma progression. In addition, the authors observed that the presence of posterior LC displacement (deeper ALD) is more frequent in glaucomatous eyes, even in the early stages of the disease. In addition, eyes with deeper ALD had a faster structural and functional progression, and the magnitude of posterior displacement was an independent risk factor for

disease progression. Finally, it should be noted that it is not always possible to visualize the posterior laminar face, which makes it difficult to measure the thickness of the lamina in certain cases. **Conclusions:** Morphological alterations documented using new OCT technologies are promising as possible additional tools for glaucoma diagnosis and follow-up, and new laminar parameters have emerged as predictors of disease progression. Despite the advance of technology, proper evaluation of the lamina cribrosa is not yet possible in all eyes. For future guidelines, we believe that a more detailed knowledge of the biomechanical behavior of the LC could not only provide new susceptibility parameters, but also offer new therapeutic options for the management of glaucoma, focused on modifying the laminar biomechanics.



## 1 INTRODUÇÃO

O glaucoma é uma neuropatia óptica crônica e progressiva caracterizada pela morte das células ganglionares da retina (CGR) associada ao aumento da escavação da cabeça do nervo óptico (CNO) e perda de campo visual (CV) correspondente.<sup>(1, 2)</sup> A doença é a maior causa de cegueira irreversível no mundo, afetando atualmente cerca de 70 milhões de pessoas, sendo aproximadamente 10% destas, portadoras de cegueira bilateral. Estima-se que o número de portadores de glaucoma irá aumentar para 111,8 milhões em 2040.<sup>(3, 4)</sup> Subdivide-se a doença em glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) e glaucoma primário de ângulo fechado (GPAF) de acordo com o mecanismo de acometimento do seio camerular.<sup>(1, 5)</sup> Apesar do crescente número de estudos sobre o tema, a patogenia do GPAA permanece incerta. Sabe-se que dentre os vários fatores de risco para o GPAA, incluindo hipertensão ocular (HO), idade avançada, descendência africana, miopia, história familiar da doença e espessura corneana central,<sup>(6-9)</sup> a pressão intraocular (PIO) é o único que pode ser modificável.<sup>(1, 2, 10)</sup> Apesar disso, muitos pacientes apresentam progressão do GPAA mesmo com a PIO dentro dos limites considerados normais, enquanto que outros não evoluem mesmo com PIO elevada. Tais constatações sugerem que outros fatores importantes podem estar envolvidos no desenvolvimento e progressão do GPAA, incluindo alterações vasculares e defeitos anatômicos na lâmina crivosa (LC).<sup>(11, 12)</sup>

Diversos estudos evidenciaram que a LC tem participação na fisiopatologia do glaucoma.<sup>(13-17)</sup> Também chamada de lâmina cribiforme, é uma estrutura porosa, com aspecto semelhante a uma peneira, localizada no forame escleral, formada por uma trama de feixes de fibras colágenas provenientes das camadas internas da esclera e é considerada o principal sítio anatômico de lesão glaucomatosa do nervo óptico (NO).<sup>(14, 18-20)</sup> A análise da anatomia da LC *in vivo* é de grande interesse no estudo dos fatores relacionados ao desenvolvimento e à progressão do glaucoma porém, devido à inexistência de tecnologia de imagem que fornecesse detalhes finos das estruturas oculares mais profundas, o estudo dessas alterações anatômicas ficou restrita à teoria e a estudos em cadáveres humanos ou modelos animais.<sup>(11, 13, 15-17, 21-29)</sup>

Com a chegada dos aparelhos de tomografia de coerência óptica (OCT) de alta resolução, especialmente após o advento do *Enhanced Depth Imaging OCT*

(EDI-OCT) e *Swept Source OCT* (SS-OCT),<sup>(30)</sup> passou a ser possível a visualização de estruturas mais profundas do disco óptico e com maior resolução, dentre elas a LC e a coróide *in vivo*, tanto em olhos normais quanto em olhos glaucomatosos.<sup>(31-38)</sup> Analisando detalhadamente os estudos e dados publicados até os dias atuais, o presente trabalho visa identificar as alterações da LC relacionadas ao desenvolvimento e progressão do glaucoma. Além disso, pretende-se realizar uma análise crítica dos dados, com foco em sua relevância clínica, aplicabilidade no dia a dia e sugerir direções futuras.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo principal**

Identificar as alterações da LC relacionadas ao desenvolvimento e progressão do glaucoma a partir dos estudos disponíveis na literatura atual.

### **1.1.2 Objetivo secundário**

Oferecer direções futuras baseadas numa análise crítica dos dados, com foco em sua relevância clínica e aplicabilidade no dia a dia.

## **1.2 Metodologia**

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema lâmina crivosa e glaucoma, utilizando as bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) – Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), PUBMED, e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). Como critérios de inclusão foram selecionados artigos (texto integral) nos idiomas português, inglês, espanhol ou francês, publicados nos últimos vinte anos (janeiro de 1998 a janeiro de 2018). Artigos considerados de relevância para o entendimento de alguns tópicos também

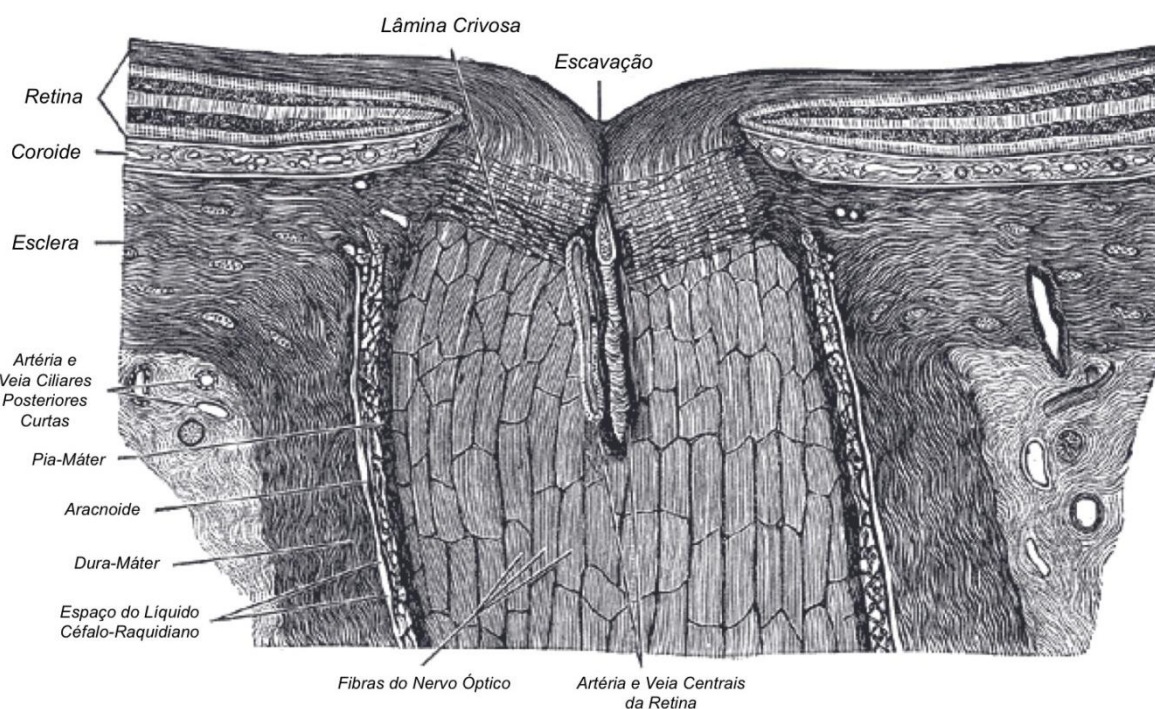
foram incluídos, mesmo que sua publicação tenha sido pregressa. Os descritores utilizados foram: “lâmina crivosa”, “lâmina cribiforme”, “glaucoma”, “tomografia de coerência óptica (OCT)”, “*Enhanced depth imaging* OCT (EDI-OCT)” and “*Swept-Source* OCT (SS-OCT)”

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Lâmina crivosa no glaucoma

#### 2.1.1 Anatomia

A LC é uma complexa rede fenestrada tridimensional formada por uma trama de feixes de fibras colágenas provenientes das camadas mais internas da esclera e capilares vasculares, que fornecem suporte estrutural e nutritivo às células da região laminar e aos axônios das CGR que atravessam a estrutura a caminho do cérebro.<sup>(14, 18-20)</sup> Também chamada de lâmina cribriforme, a LC é uma estrutura porosa, com aspecto semelhante a uma peneira e é atravessada pelos axônios das CGR, veia e artéria central da retina para formar o NO e tem sido considerada o sítio primário de lesão axonal na doença óptica glaucomatosa<sup>(14, 18, 20, 39)</sup> (Figura 1).



**Figura 1 - Ilustração esquemática da cabeça do nervo óptico**

Fonte: Silva et al. (2017).

Localizada no forame escleral, apresenta aproximadamente um terço da espessura da esclera no canal escleral (1-1,5 mm de espessura)<sup>(14)</sup> e seus

componentes de tecido conectivo compreendem cerca de 40% do volume tecidual na região laminar da CNO.<sup>(20)</sup> Aproximadamente 1,2-1,5 milhões de axônios das CGR convergem na CNO e atravessam os poros da LC para sair do olho, através do canal neural.<sup>(39)</sup>

Devido à singularidade de sua anatomia e localização, a LC ajuda a preservar o gradiente de pressão entre os espaços intra e extraoculares.<sup>(40)</sup> Do ponto de vista biomecânico, a estrutura representa a região de máxima fragilidade da esclera, configurando o sítio de maior vulnerabilidade dos axônios em seu trajeto da retina para o córtex cerebral.<sup>(11, 12, 40-43)</sup> A LC está constantemente submetida a alterações transitórias de pressão translaminar (PTL), sendo a PIO exercida no tecido pré-laminar contrabalançada pela pressão intracraniana (PIC) que envolve o NO na região retrolaminar.<sup>(41, 42, 44)</sup> Isso gera um remodelamento constante na resposta a estímulos fisiológicos e fisiopatológicos,<sup>(27, 45)</sup> que podem se manifestar como defeitos laminares focais e alterações mais generalizadas na espessura do feixe laminar e na morfologia dos poros.<sup>(16, 25)</sup> Assim sendo, a estrutura é encarregada das funções distintas de fornecer suporte estrutural à CNO, suportando a tensão mecânica da PTL ao mesmo tempo que permite aos axônios uma via de passagem para deixar o olho.

### 2.1.2 Histórico

A LC é a principal região relacionada ao dano mecânico no glaucoma<sup>(11, 12, 14, 18-20)</sup> e a avaliação detalhada das suas alterações é de grande interesse no estudo dos fatores relacionados ao desenvolvimento e à progressão do glaucoma. Durante décadas, a análise das alterações mecânicas ficou restrita à teoria, a estudos em modelo animal e cadáveres humanos pela inexistência de tecnologia de imagem que fornecesse detalhes finos das estruturas mais profundas da CNO.<sup>(12, 13, 16, 28, 46)</sup>

Estudos prévios realizados em modelos experimentais de glaucoma e também em olhos de cadáveres humanos buscaram investigar características morfológicas da LC em diferentes estágios da doença.<sup>(11, 13, 15, 17, 21-24)</sup> Dentre as principais alterações que foram documentadas, podemos citar a modificação na conformação dos poros, mudança em sua espessura, a presença de defeitos localizados e por fim o seu deslocamento posterior.<sup>(16, 25-27, 29, 47)</sup>

Em avaliações histológicas, foram identificadas compressão e lesão dos axônios das CGR ao nível da LC de olhos humanos com glaucoma.<sup>(13, 15, 17)</sup> Também foi observado um bloqueio do transporte axoplasmático das CGR ao nível da LC de modelos experimentais de glaucoma.<sup>(11, 21-24)</sup> Ainda, outros pesquisadores demonstraram, tanto em modelos experimentais de glaucoma quanto em olhos de cadáveres humanos, que a LC sofre um deslocamento posterior ao longo da doença.<sup>(16, 25-29)</sup>

### **2.1.3 Papel na patogênese na doença**

Apesar dos avanços obtidos nas últimas décadas, a patogênese do glaucoma permanece ainda não completamente elucidada e há diversos estudos que evidenciam a participação da LC na fisiopatologia da doença.<sup>(13-17)</sup> Ao representar o sítio mais frágil da esclera, sua estrutura biomecânica configura também a região de maior vulnerabilidade dos axônios das CGR.<sup>(11, 12, 14, 18-20, 40, 43)</sup> A LC está constantemente submetida a alterações transitórias de PTL (aguda e crônica), o que gera um remodelamento constante em resposta a estímulos fisiológicos e fisiopatológicos,<sup>(27, 41, 42, 45)</sup> podendo resultar em um remodelamento patológico da estrutura, com defeitos laminares focais, alterações na morfologia dos poros, afinamento e o seu deslocamento posterior.<sup>(16, 25)</sup>

Acredita-se que as mudanças estruturais da LC comprometem a integridade dos axônios diretamente devido à compressão axonal ou indiretamente como consequência do comprometimento do suporte mecânico ou nutricional de células gliais e capilares da LC.<sup>(43, 48)</sup> Características laminares individuais de alguns olhos, tais como a geometria do tecido conectivo, complacência, vascularização e reatividade celular podem levá-los a uma maior suscetibilidade a danos estruturais e funcionais mesmo em níveis pressóricos normais, enquanto outros olhos podem ser menos vulneráveis aos danos, mesmo quando submetidos a níveis elevados de PIO e gradiente de pressão translaminar (GPT).<sup>(43)</sup>

Estudos histológicos em olhos humanos portadores de glaucoma identificaram anormalidades da LC, no entanto, a relação temporal entre os defeitos laminares e o dano neural glaucomatoso não está bem estabelecida.<sup>(16)</sup> Burgoyne *et al.*<sup>(45)</sup> sugeriram, em um estudo experimental com glaucoma em primatas, que mudanças morfológicas na LC podem ocorrer nos estágios iniciais da doença. Isso

implica que a identificação desses defeitos poderia ser útil tanto como um achado diagnóstico quanto como um marcador prognóstico.<sup>(45)</sup> Foi também proposto que diferenças estruturais laminares possam ser responsáveis pelos diferentes efeitos da PIO nos tecidos, contribuindo para a suscetibilidade individual ao dano glaucomatoso mediada por ela.<sup>(11, 21)</sup>

Estudos relataram que a deformação e o afinamento da LC são mais acentuados nos olhos glaucomatosos quando comparados a olhos normais.<sup>(16, 25, 42).</sup> Admitindo que o GPT é importante para a suscetibilidade das fibras do NO ao dano, o afinamento da LC em olhos glaucomatosos poderia explicar porque os olhos com glaucoma avançado apresentam maior risco de progressão do que os olhos em estágio leve ou moderado da doença (considerando níveis pressóricos iguais). Quigley *et al.*<sup>(16)</sup> também observaram que a LC em olhos glaucomatosos tinha poros maiores nos pólos superior e inferior, com feixes estreitos de tecido conjuntivo em comparação com as regiões nasal e temporal.<sup>(16)</sup> A baixa densidade de suporte de tecido conjuntivo nos polos levaria a uma maior suscetibilidade ao dano axonal, e poderia então explicar o fato de olhos glaucomatosos frequentemente mostrarem perda de tecido neural nas partes superior e inferior da CNO antes de outras regiões.<sup>(12)</sup>

Com a chegada da nova geração de aparelhos de OCT de alta resolução, especialmente após o advento do EDI-OCT e SS-OCT,<sup>(30)</sup> passou a ser possível a avaliação de detalhes da LC *in vivo*, tanto em olhos normais quanto em olhos glaucomatosos,<sup>(31-38)</sup> possibilitando a oportunidade da melhor compreensão do papel da LC na patogênese do glaucoma.

## 2.2 Evolução da avaliação *in vivo* da lâmina crivosa

Estudos prévios com diferentes equipamentos de imagem tentaram avaliar a LC *in vivo*, dentre os quais, a tomografia confocal de varredura a laser,<sup>(19, 49-52)</sup> a oftalmoscopia de varredura a laser associada a óptica adaptativa<sup>(53, 54)</sup> e a OCT.<sup>(31-34, 37, 55-71)</sup> A OCT é a tecnologia que foi mais amplamente aplicada nos estudos de LC e, provavelmente, um dos principais motivos para este fato tenha sido o seu aprimoramento tecnológico ao longo dos últimos anos, tanto em relação à velocidade de obtenção de imagens (o que entre outras coisas reduz os artefatos de movimento), quanto à melhora da resolução das imagens obtidas em olhos *in vivo*.

Classicamente, a OCT, tanto de domínio temporal, quanto espectral, fornece imagens bidimensionais e transversais, resultantes da dispersão óptica produzida pelas microestruturas dos tecidos oculares, utilizando o princípio da interferometria de baixa coerência.<sup>(72)</sup> Este tipo de imagem é diferente daquelas obtidas pela estereofotografia da CNO e da tomografia confocal de varredura a laser, que, por sua vez, fornecem imagens “*en face*”. As imagens geradas pela OCT possuem resolução axial e espacial de apenas poucos micrômetros, o que as tornam bastante úteis na avaliação qualitativa e quantitativa das microestruturas oculares (avaliação transversal), bem como no monitoramento de doenças retinianas e também do NO, como o glaucoma (avaliação longitudinal).

A imagem gerada pela OCT apresenta diferentes tonalidades, a depender da intensidade de reflexão da luz, onde as regiões com menor refletividade se apresentam em tons mais escuros, e as de maior refletividade, em tons mais claros. Pela densidade e complexidade da disposição de suas fibras colágenas, a LC mostra-se hiperrefletiva em relação aos tecidos adjacentes na imagem da OCT.<sup>(55-57, 72, 73)</sup> Com a chegada dos aparelhos de OCT de alta resolução, especialmente após o advento do EDI-OCT,<sup>(30)</sup> passou a ser possível a avaliação de detalhes da LC *in vivo*, tanto em olhos normais quanto em olhos portadores de glaucoma.<sup>(31-38)</sup>

### **2.2.1 OCT de domínio temporal**

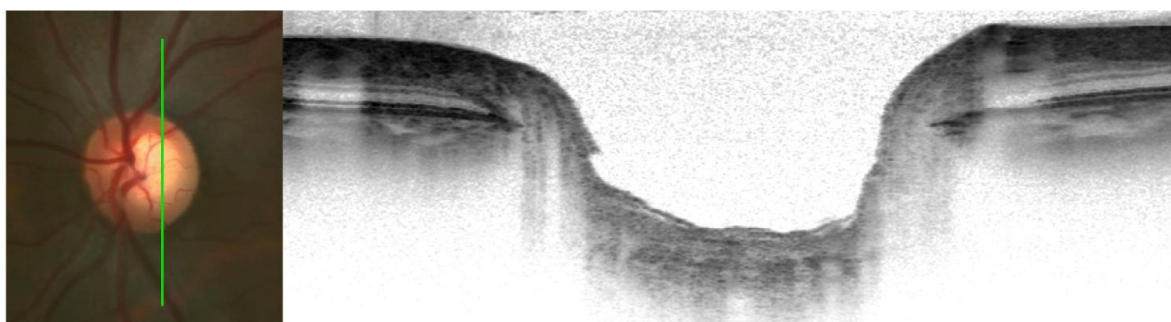
Na avaliação da LC, a OCT de domínio temporal (do inglês, “*time-domain OCT*”) não se mostrou capaz de obter imagens com qualidade de estruturas localizadas abaixo da superfície da escavação do NO – dentre as quais a LC –, pois, com sua resolução axial de aproximadamente 10  $\mu\text{m}$  e sua velocidade de aquisição de imagens mais lenta, a sensibilidade do aparelho se reduz à medida que aumenta a profundidade, além de haver dispersão e absorção de luz relacionada ao sangue e pigmento.<sup>(73, 74)</sup> Desse modo, esta modalidade de imagem não se mostrou adequada para a avaliação laminar.



### 2.2.2 OCT de domínio espectral

Com o advento da OCT de domínio espectral (do inglês, “*spectral-domain OCT*”), houve um aprimoramento significativo da qualidade de imagem das estruturas oculares, incluindo a CNO.<sup>(75)</sup> Esta tecnologia possui uma resolução axial aprimorada (cerca de 5  $\mu\text{m}$ ) e uma velocidade de aquisição muito maior, o que permitiu a avaliação de estruturas profundas da CNO.<sup>(55, 56)</sup> Em geral, estes equipamentos utilizam uma luz com comprimento de onda entre 840 e 880 nm.<sup>(76)</sup>

Em um estudo realizado em olhos saudáveis de primatas não humanos, Strouthidis *et al.*<sup>(73)</sup> mostraram que imagens seriadas da CNO obtidas *in vivo*, por meio da OCT de domínio espectral, equipararam-se aos cortes histológicos seriados da mesma CNO em uma avaliação *post-mortem*.<sup>(73)</sup> Em relação à LC, alguns pesquisadores, por sua vez, demonstraram que a OCT de domínio espectral foi capaz de detectar, com certa facilidade, sua superfície anterior e com maior dificuldade, seu limite posterior.<sup>(55-57, 73)</sup> (Figura 2) Strouthidis *et al.*<sup>(73)</sup> relataram também que a superfície laminar anterior é hiperrefletiva em relação ao tecido pré-laminar, e sugeriram que quanto menor a espessura deste (por exemplo, no glaucoma), maior a facilidade em se detectar a superfície anterior da LC.<sup>(73)</sup> Recentemente, Prata *et al.*<sup>(77)</sup> encontraram resultados semelhantes aos já descritos anteriormente e, além de observar que a LC é mais fina nos olhos glaucomatosos, também perceberam que a estrutura tende a afinar com a progressão da escavação óptica e da doença.<sup>(77)</sup>



**Figura 2 - Imagem da CNO obtida por meio da OCT de domínio espectral em olho esquerdo com suspeita de glaucoma.** Observa-se a hiperrefletividade da LC em relação ao tecido pré-laminar suprajacente, sendo possível identificar a superfície laminar anterior. No entanto, a avaliação da estrutura da LC ainda permanece limitada.

Fonte: Modificado de Silva et al. (2017).

Ao avaliarem olhos normais e glaucomatosos, Agoumi *et al.* <sup>(57)</sup> identificaram nas imagens de OCT da CNO, o plano existente entre os dois extremos da membrana de Bruch (chamada abertura da membrana de Bruch - AMB) e, a partir deste plano, mediram a distância ântero-posterior entre este plano e a superfície anterior da LC, antes e depois de elevação abrupta da PIO por meio de um oftalmodinamômetro. <sup>(57)</sup> Eles observaram que, após a elevação da PIO, não houve aumento desta distância e, deste modo, sugeriram que a superfície anterior da LC não sofre deslocamento ocasionado por elevações abruptas da PIO por período relativamente curto. Assim, as alterações observadas na topografia da CNO em situações de hipertensão ocular aguda poderiam representar a compressão do tecido pré-laminar. <sup>(57)</sup>

Em um outro estudo, Inoue *et al.* <sup>(56)</sup>, ao utilizarem um protótipo de OCT de domínio espectral em 52 olhos com glaucoma ou HO, foram capazes de identificar os limites anterior e posterior da LC, e, conseqüentemente, puderam medir a espessura laminar. Eles relataram que a espessura da LC se correlacionou com a alteração funcional associada ao glaucoma, estimada pelo índice *Mean Deviation* (MD) da campimetria computadorizada. <sup>(56)</sup>

Apesar dos resultados destes estudos, a OCT de domínio espectral não consegue avaliar adequadamente as estruturas anatômicas localizadas mais profundamente. As razões pelas quais a LC não é bem visualizada por essa tecnologia incluem: (1) o esmaecimento do sinal proporcional ao aumento da profundidade, levando a redução da sensibilidade e da resolução à medida que se afasta da linha de atraso zero; (2) o decréscimo da amplitude dinâmica máxima inerente aos sistemas que utilizam a transformação de Fourier; (3) e a dispersão da luz relacionada ao comprimento de onda. <sup>(30)</sup> Vale ressaltar que a linha de atraso zero representa o ponto de referência estabelecido pelo *software* do aparelho onde a captura de imagem (ou qualidade da imagem) é a melhor. Nas aquisições de imagens da mácula ou da camada de fibras nervosas da retina (CFNR), a linha de atraso zero está mais comumente localizada próximo à junção entre o vítreo e a retina. Desse modo, a visualização da LC pela OCT de domínio espectral está prejudicada abaixo da rima neuroretiniana, de estruturas vasculares, ou do anel escleral, resultando em regiões “vazias” ou sem nitidez, e nos efeitos de “sombra” vasculares. <sup>(73, 74, 78)</sup>

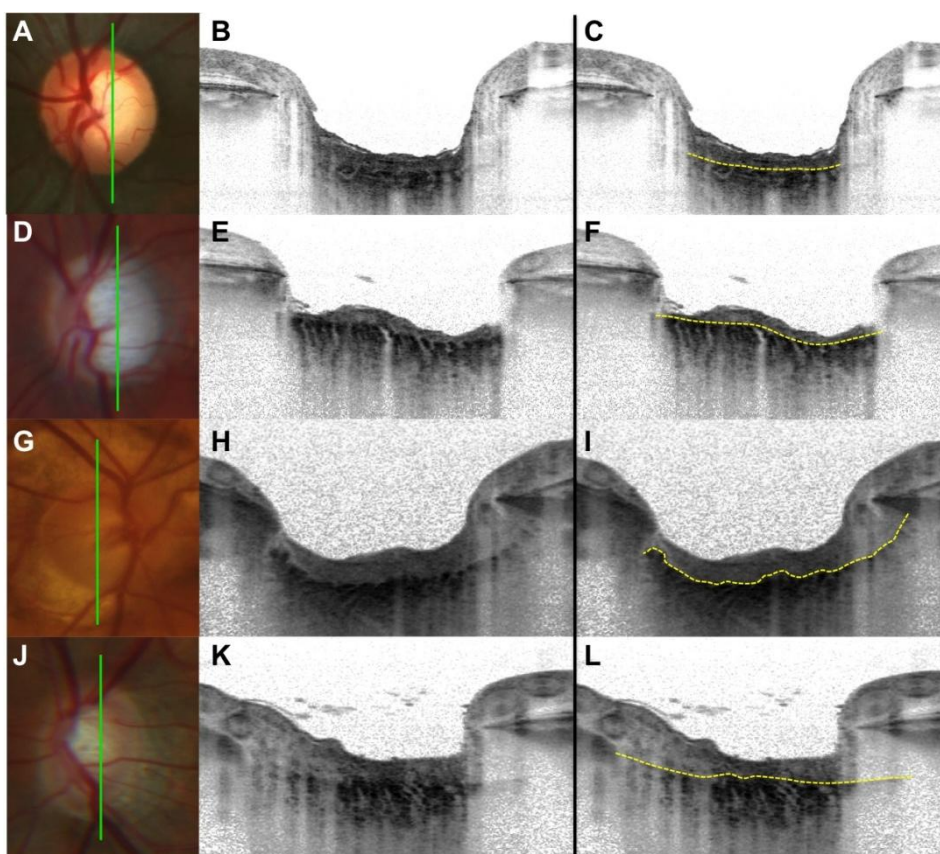
### 2.2.3 Enhanced depth imaging OCT

No intuito de melhorar a qualidade da imagem de estruturas localizadas mais profundamente no segmento posterior do olho, Spaide *et al.*<sup>(30)</sup> descreveram o EDI-OCT, que se trata de uma técnica de obtenção de imagens de estruturas mais profundas do olho, utilizando a OCT de domínio espectral.<sup>(30)</sup> O primeiro equipamento utilizado com o EDI-OCT foi o aparelho de OCT de domínio espectral Spectralis® (Heidelberg Engineering, GmbH, Dossenheim, Alemanha), mas equipamentos de outros fabricantes já permitem aquisição de imagens no modo EDI.

No EDI-OCT, o equipamento de OCT de domínio espectral é aproximado do olho até que uma imagem invertida da estrutura seja observada. Assim, o efeito resultante é de que a porção mais focada no polo posterior seja a coroide e a porção interna da esclera; e, na CNO, seja a LC. Isto ocorre porque, nesta técnica, as estruturas mais profundas ficam posicionadas mais próximas da linha de atraso zero, o que eleva a sensibilidade e a qualidade de imagem destas estruturas.<sup>(30, 32)</sup>

No Spectralis® OCT, a imagem final do EDI-OCT é normalmente obtida por uma somatória, ou combinação de B-scans obtidos naquele ponto (algoritmo denominado *Automatic Real Time* - ART), para se reduzir o ruído e aprimorar o contraste, valorizando os sinais verdadeiros; quanto maior a quantidade de B-scans obtidos, teoricamente, melhor a qualidade da imagem final. No equipamento de OCT de domínio espectral Spectralis®, o valor do ART pode ser estabelecido manualmente, em um valor entre 1 e 100.<sup>(30, 32)</sup>

Ao se avaliar a CNO com o EDI-OCT, foi possível identificar com maior facilidade a transição entre o tecido pré-laminar e a LC.<sup>(32)</sup> (Figura 3). Além disso, foi possível visualizar as artérias ciliares posteriores curtas, a artéria central da retina, a veia central da retina, a coroide, a esclera peripapilar, o espaço subaracnóideo e as meninges do NO.<sup>(32)</sup> O EDI-OCT se mostrou capaz de identificar características estruturais da LC no glaucoma, já que consegue identificar com maior sensibilidade a superfície laminar anterior, seu relevo e seus poros.<sup>(32, 58, 63).</sup>



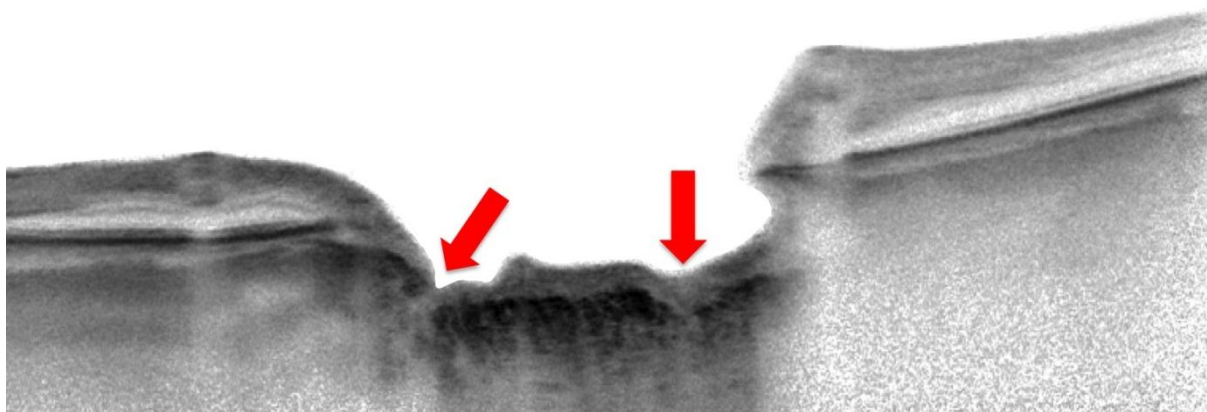
**Figura 3 - Diferenciação entre o tecido pré-laminar e a lâmina crivosa.** A, D, G e J são fotografias da CNO de 4 pacientes diferentes. B, E, H e K são imagens de tomografia de coerência óptica utilizando o modo de aquisição *Enhanced Depth Imaging* (EDI OCT). C, F, I e L são, respectivamente, as mesmas imagens de EDI OCT em B, E, H e K, delineando a transição entre o tecido pré-laminar e a lâmina crivosa, também chamada de superfície laminar anterior.

Fonte: Silva et al.;(2017).

Park *et al.*<sup>(63)</sup> reconstruíram tridimensionalmente a superfície laminar anterior por meio de imagens da LC com o EDI OCT, e verificaram a existência de uma elevação central no eixo horizontal da LC, o que predispõe ao formato em “U” ou “W” da superfície laminar anterior.<sup>(63)</sup> Este achado está de acordo com estudos histológicos que observaram uma maior densidade de tecido conectivo e menores poros nos setores nasal e temporal em comparação com os setores superior e inferior.<sup>(12, 46)</sup> Assim, alguns autores sugeriram a presença de um eixo de sustentação estrutural horizontal na LC e, conseqüentemente, uma maior fragilidade e suscetibilidade ao dano glaucomatoso nos seus setores superior e inferior.<sup>(12, 16, 63)</sup> Outros pesquisadores ainda conseguiram delimitar a superfície laminar posterior, o que possibilitou a medida da sua espessura.<sup>(31, 34, 58, 77)</sup>

Ainda, com o EDI-OCT, foi possível identificar com nitidez a presença de defeitos focais da LC, que, apesar de seu conceito não estar claramente definido, são deformações caracterizadas como descontinuidade da superfície laminar anterior maior que a abertura de seus poros (em geral maiores que 100  $\mu\text{m}$  de largura e 30  $\mu\text{m}$  de profundidade), e que representam uma alteração localizada de tecido laminar.<sup>(35, 59, 69, 79)</sup>

A depender de seu formato, extensão e posição, os defeitos focais podem ser chamados de irregularidade da superfície laminar,<sup>(59)</sup> buracos laminares,<sup>(69)</sup> cavidades ou fossetas,<sup>(80)</sup> e desinserção laminar.<sup>(69)</sup> (Figura 4). Este último termo é habitualmente utilizado para designar o defeito laminar focal presente na margem da LC em sua junção à esclera.<sup>(69)</sup> Um exemplo de defeito laminar focal frequentemente observado em estereofotografias de papila de olhos com glaucoma é a fosseta adquirida do NO; contudo, nem todo defeito laminar focal é prontamente identificado em estereofotografias de papila, mas tendem a ser facilmente observados em imagens obtidas com o EDI-OCT. Eles se diferenciam dos artefatos tipo sombra, pois estes últimos estão presentes atrás de vasos ou tecido pré-laminar, enquanto os primeiros têm suas margens bem delimitadas, independente da presença de vasos ou tecido pré-laminar.



**Figura 4 - Imagem de tomografia de coerência óptica utilizando o modo de aquisição *Enhanced Depth Imaging* (EDI OCT) mostrando dois defeitos laminares focais (setas vermelhas) na mesma lâmina crivosa de um olho com glaucoma.** Alguns autores denominam o defeito laminar focal presente na margem da lâmina crivosa (seta vermelha inclinada) como desinserção laminar.  
Fonte: Silva et al. (2017)..

Os defeitos laminares focais não são patognomônicos da neuropatia óptica glaucomatosa, no entanto, são percebidos com maior frequência nesta doença.<sup>(81)</sup>

Além disso, estes defeitos parecem ter associação com o dano estrutural do glaucoma, caracterizados pelo afinamento da rima neuroretiniana e perda localizada da CFNR.<sup>(35, 59, 69, 79)</sup> No entanto, é importante ressaltar que a relação temporal entre a ocorrência do defeito laminar focal e as alterações dos axônios das CGR ainda precisa ser melhor estudada.

As características da LC (principalmente o limite laminar posterior) parecem ser melhor observadas em olhos que possuem uma rima neuroretiniana mais fina, como no glaucoma, em olhos alto míopes e/ou em olhos com uma grande área de atrofia peripapilar,<sup>(74)</sup> embora isto não seja consenso.<sup>(78)</sup> Isso parece dificultar a determinação de valores de normalidade em relação à espessura laminar em controles, já que a delimitação do limite laminar posterior nem sempre é factível nesses olhos.<sup>(77)</sup> Apesar do avanço tecnológico na captura de imagens *in vivo* das estruturas profundas da CNO, a identificação da superfície laminar posterior ainda é de difícil execução, o que, até o momento, torna a medida da espessura da LC um parâmetro relativamente pouco confiável na avaliação do glaucoma.<sup>(78)</sup>

#### **2.2.4 Swept source OCT**

Sabe-se que o comprimento de onda da luz utilizado pode afetar a resolução da imagem, de tal forma que, quanto maior a profundidade de penetração da luz, menor é a força do sinal e a resolução da imagem. Como dito anteriormente, os equipamentos de OCT de domínio espectral comercialmente disponíveis utilizam luzes com comprimento de onda entre 840 e 880 nm.<sup>(76)</sup> Recentemente, desenvolveu-se uma nova modalidade de imagem, chamada *Swept-Source OCT* (também conhecido como fonte de varredura ou domínio de frequência óptica; SS-OCT), a qual utiliza um comprimento de onda com cerca de 1060 nm.<sup>(82)</sup>

A SS-OCT tem como característica uma maior penetração e menor absorção e dispersão da luz pelo vítreo, o que resulta numa melhor captura de imagem de estruturas mais profundas da CNO.<sup>(82, 83)</sup> Comparado aos equipamentos de OCT de domínio espectral comercialmente disponíveis, que obtêm 20.000 a 60.000 A-scans por segundo, o SS-OCT pode obter de 100.000 a 400.000 A-scans por segundo.<sup>(82, 84)</sup> A combinação de aquisição de imagem ultrarrápida e maior comprimento de onda permite uma boa visualização das camadas mais profundas da CNO, como a LC, e das estruturas peripapilares (coroide e esclera).<sup>(82)</sup> Por não necessitar de

combinação de imagens como no EDI-OCT, o SS-OCT possibilita um escaneamento tridimensional com densidade de amostragem elevada, e com menor sensibilidade à perda de sinal com a profundidade, permitindo a observação mais clara da estrutura tridimensional da CNO.<sup>(85)</sup> Para se obter uma imagem tridimensional com o EDI-OCT, é necessário que o aparelho capture um conjunto de imagens bidimensionais, paralelas, com mínima distância entre elas, e que, em seguida, estas imagens sejam exportadas para um *software* de reconstrução em três dimensões (3D).<sup>(63)</sup>

Em um estudo que comparou a microarquitetura da LC entre pacientes normais e com glaucoma, Wang *et al.*<sup>(68)</sup> relataram que o SS-OCT identificou uma maior espessura de feixes de colágeno proporcional ao diâmetro de poros, e uma maior variabilidade das dimensões dos poros em olhos com glaucoma ao utilizar uma segmentação automática, o que pode sugerir a existência de um remodelamento laminar na doença.<sup>(68)</sup> O SS-OCT também se mostrou capaz de identificar alterações na macroarquitetura da LC, como os defeitos laminares focais,<sup>(80, 86-88)</sup> e também visualizar o espaço subaracnóideo ao redor do NO retrobulbar.<sup>(89)</sup> Contudo, apesar de não ser consenso, alguns estudos mostraram não haver superioridade do SS-OCT sobre o EDI-OCT, ou vice-versa, na avaliação do complexo da CNO-região peripapilar.<sup>(78, 90, 91)</sup>

### **2.2.5 Outros métodos de aprimoramento de visualização da lamina crivosa *in vivo* com a OCT**

No intuito de superar a dificuldade da penetração do sinal e a necessidade de se melhorar a visualização da LC e de estruturas profundas da ONH, pesquisadores desenvolveram algoritmos de pós-processamento de imagens para melhorar o contraste dos sinais da OCT, compensando a atenuação da luz refletida por estas estruturas.<sup>(67, 92)</sup> Eles demonstraram que estes algoritmos, chamados de compensação adaptativa, conseguem reduzir os artefatos tipo sombra posteriores a vasos sanguíneos e estruturas peripapilares, propiciando a identificação da estrutura da LC com maior clareza, ao se reduzir o contraste entre as camadas internas laminares, e elevar significativamente o contraste entre a LC e o tecido pré-laminar.<sup>(67)</sup>

Girard *et al.*<sup>(78)</sup> relataram que a visibilidade da LC, ao se utilizar a compensação adaptativa, foi superior ao EDI-OCT; contudo a identificação do limite laminar posterior ainda permaneceu complexa, o que pode ser um fator limitante à utilização da espessura da LC como parâmetro no glaucoma.<sup>(78)</sup> Outra tecnologia que também conseguiu avaliar a LC é a óptica adaptativa. Este sistema utiliza um sensor de frente de ondas para medir as aberrações oculares, como aquelas induzidas pela córnea e/ou cristalino e um espelho flexível ou um modulador espacial de luz é usado para compensar as aberrações medidas, e melhorar a qualidade de imagem.<sup>(54, 93)</sup> Esta modalidade consegue corrigir as aberrações oculares em tempo real, e pode ser combinada à OCT.<sup>(94, 95)</sup> Quando as OCTs de domínio espectral e óptica adaptativa são combinadas, a OCT de domínio espectral pode ter sua resolução lateral aprimorada em cerca de quatro vezes comparada à da OCT convencional, e pode gerar imagens tridimensionais em alta resolução da região de interesse. Ao utilizar esta tecnologia, foi possível avaliar os poros da LC individualmente em imagens 3D.<sup>(96, 97)</sup>

### **2.2.6 Limitações relacionadas à obtenção de imagens da lâmina crivosa *in vivo* com a OCT**

Apesar da recente evolução tecnológica na obtenção de imagens da LC *in vivo*, existem ainda alguns desafios importantes relacionados ao uso do OCT na avaliação da LC e do NO.<sup>(30)</sup> A resolução e o contraste de imagens obtidas com a OCT ainda é inferior a de outros métodos ópticos, como a histologia ou a microscopia com técnica de geração de "segundo harmônico".<sup>(98)</sup> Apesar de serem importantes ferramentas de pesquisa, nenhuma destas duas técnicas podem ser aplicadas em estudos da LC *in vivo*.

A OCT ainda não é capaz de obter, de forma consistente, imagens onde a LC é detectada por completo e com clareza.<sup>(30)</sup> A visualização da superfície laminar posterior, e da estrutura laminar – principalmente na região de sua inserção e posterior aos vasos sanguíneos –, ainda é limitada.<sup>(34, 99)</sup> Apesar de usar algoritmos para remover sombras vasculares e aumentar o nível de contraste das imagens, muitos estudos revelaram taxas significativas (entre 13-26%, aproximadamente) de exclusão de imagens da LC devido à baixa qualidade da imagem, o que pode limitar



em parte, pelo menos por enquanto, a utilidade da LC *in vivo* como parâmetro estrutural para avaliar o dano glaucomatoso na prática clínica do dia a dia.<sup>(34, 99)</sup>

Além disso, a inexistência de um banco de dados normativo com parâmetros da LC dificulta a avaliação dos achados, não permitindo concluir se um exame individual está dentro de limites normais ou não. A variabilidade na estrutura laminar normal, por exemplo, devido a diferenças no comprimento axial, também pode limitar a utilidade da LC como uma ferramenta diagnóstica, a menos que seja usada para análise longitudinal.<sup>(39)</sup>

Além disso, até o momento a avaliação da LC no glaucoma tem sido, em sua grande maioria, limitada a estudos transversais e acreditamos que a realização de mais estudos longitudinais é necessária para confirmar a real utilidade dos parâmetros laminares no glaucoma. Outro ponto que vale ser ressaltado é de que a LC é uma estrutura complexa tridimensional. Quando algum estudo utiliza uma simples medida de espessura laminar em um determinado ponto, muito provavelmente, toda esta complexidade está sendo representada de uma forma bastante resumida. Estudos que empregaram, ou venham a empregar, o parâmetro 'espessura da LC' em seus métodos devem ser interpretados com cautela, para que não haja uma supervalorização deste tópico sem um benefício estabelecido de sua utilização, e uma consequente introdução prematura deste parâmetro na prática clínica diária. Por outro lado, vemos como promissores outros parâmetros e achados laminares no glaucoma, como profundidade laminar anterior e defeitos laminares localizados. Esses parâmetros serão discutidos mais a fundo posteriormente.

## **2.3 Correlação entre alterações morfológicas da lâmina crivosa e o glaucoma**

Diferenças estruturais de parâmetros da CNO têm sido documentadas em olhos normais e glaucomatosos, porém a associação desses parâmetros em pacientes em diferentes estágios da doença ainda precisa ser melhor elucidada. Em relação aos parâmetros laminares, várias alterações morfológicas da LC foram descritas *in vivo* após a evolução dos aparelhos de OCT, com mais consistência após a chegada das tecnologias do EDI-OCT e SS-OCT. Dentre esses achados anatômicos que foram documentados, acreditamos que os mais relevantes, em

relação ao glaucoma, são: afinamento, defeitos localizados e o seu deslocamento posterior ou profundidade laminar anterior.<sup>(31-38)</sup> A seguir, iremos descrever detalhadamente cada um desses achados.

### 2.3.1 Espessura da lâmina

O afinamento laminar no glaucoma já é algo bem definido e parece variar de acordo com o tipo de glaucoma e gravidade da doença. Park *et al.*<sup>(31)</sup> mostraram que entre pacientes com GPAA, aqueles com glaucoma de pressão normal (GPN) apresentam espessura laminar mais fina quando comparados aos olhos glaucomatosos com PIO elevada.<sup>(31)</sup> Isso talvez implique em uma maior suscetibilidade da LC desses olhos com GPN, explicando, ao menos em parte, porque esses pacientes desenvolvem dano glaucomatoso e progridem a despeito de PIO dentro da faixa de normalidade. Corroborando com essa linha de raciocínio, os autores também identificaram que, dentre os olhos com GPN, aqueles com hemorragia de disco (HD) apresentaram maior afinamento da LC quando comparados aos olhos sem hemorragia.<sup>(31)</sup> Embora esses dados venham de estudos transversais e, por conseguinte, não seja possível estabelecer uma relação definitiva de causa-efeito, foi amplamente discutido que quanto mais fina a lâmina, maior a suscetibilidade ao dano glaucomatoso.

O estudo transversal de Park e Park<sup>(34)</sup> que incluiu 165 indivíduos portadores de glaucoma e 75 indivíduos normais, apresentou resultados encorajadores. Os autores investigaram a capacidade diagnóstica das medidas de espessura laminar versus espessura da CFNR no diagnóstico de glaucoma com EDI-OCT e observaram que a espessura laminar foi um parâmetro tão eficaz quanto a espessura da CFNR para diagnóstico do glaucoma. A espessura laminar média diferiu significativamente entre o grupo de olhos glaucomatosos e o grupo controle (215  $\mu\text{m}$  versus 349  $\mu\text{m}$ ).<sup>(34)</sup> Além disso, a espessura laminar média foi significativamente maior no grupo GPAA em comparação com o grupo de GPN (235  $\mu\text{m}$  vs. 274  $\mu\text{m}$ ).<sup>(34)</sup> Quando os olhos com GPN foram analisados separadamente, a espessura da LC foi um parâmetro ainda melhor que a análise convencional da CFNR.<sup>(34)</sup>

Nesse contexto, Inoue *et al.*<sup>(56)</sup> observaram que a espessura de LC é mais fina nos olhos glaucomatosos quando comparados com olhos HO e está correlacionada com a severidade dos defeitos de CV.<sup>(56)</sup> Em outro estudo, Omodaka *et al.*<sup>(100)</sup> examinaram 150 pacientes e evidenciaram que a espessura da LC é significativamente menor nos olhos glaucomatosos em diversos estágios de defeitos campimétricos e sugeriram que o afinamento laminar progride concomitantemente com a perda de CV.<sup>(100)</sup> Mais recentemente, Prata *et al.*<sup>(77)</sup> também evidenciaram que a LC tende a ser mais fina nos olhos glaucomatosos e parece reduzir sua espessura com o avançar da doença.<sup>(77)</sup>

Kwun *et al.*<sup>(101)</sup> compararam a espessura da LC em olhos portadores de GPN e defeito unilateral de CV com pacientes saudáveis e observaram que a espessura da LC era mais espessa no olho sem defeito de CV quando comparada com o olho contralateral portador de defeito funcional, porém mais fina em relação aos olhos saudáveis.<sup>(101)</sup> Além disso, uma correlação espacial entre a espessura laminar e a região de defeito funcional foi demonstrada.<sup>(101)</sup>

Mais recentemente, esses achados foram reforçados por outro grupo de autores através de um estudo prospectivo e longitudinal.<sup>(36)</sup> Nele, após um tempo de seguimento mínimo de dois anos e meio, os autores observaram que olhos com LC mais fina apresentaram uma taxa de progressão mais rápida que aqueles com LC mais espessa, sendo a espessura laminar um fator de risco independente para progressão do glaucoma nesses pacientes.<sup>(36)</sup> Uma vez que a LC parece afinar com o avançar da doença, o que tornaria o olho cada vez mais suscetível, podemos inferir também que o tratamento precoce e efetivo seria não só uma forma de estabilizar o dano funcional e anatômico no glaucoma, mas também um meio de evitar que a suscetibilidade ao dano glaucomatoso aumente com o passar do tempo.

Outro estudo prospectivo e longitudinal de Chung *et al.*<sup>(102)</sup> avaliou 118 olhos glaucomatosos no decorrer de dois anos e revelou que a LC mais fina inicialmente está associada à progressão do glaucoma tanto estrutural quanto funcionalmente, sugerindo também que a espessura laminar poderia ser considerada um preditor de progressão futura do glaucoma.<sup>(102)</sup>

Ainda, Han *et al.*<sup>(103)</sup> em seu estudo transversal com 74 pacientes HO e 45 pacientes normais evidenciaram que olhos com HO têm LC mais espessa do que os controles normais, embora a profundidade da LC não tenha diferido entre os dois grupos.<sup>(103)</sup> Por outro lado, Pérez-Bartolomé *et al.*<sup>(104)</sup> em outro estudo transversal em

81 olhos saudáveis, buscaram correlacionar características biomecânicas corneanas e biométricas oculares com medidas laminares e observaram que não houve correlação entre a espessura da LC com a espessura corneana central, com o comprimento axial ou com a espessura da coroide peripapilar, enquanto mostraram uma fraca correlação da espessura laminar com o fator de resistência da córnea.  
(104)

A região pré-laminar é outro local de interesse em relação à patogênese do glaucoma, na medida em que é composta de axônios de CGR, astrócitos, capilares e matriz extracelular. Jung *et al.*<sup>(105)</sup> em um estudo retrospectivo em que avaliaram 169 pacientes glaucomatosos e compararam a espessura do tecido prelaminar entre pacientes de GPAA e GPN, demonstraram que o tecido pré-laminar era significativamente mais fino nos olhos do GPAA do que nos olhos de GPN, especialmente nos estágios iniciais da doença. Observaram também que a PIO teve uma forte influência na espessura do tecido prelaminar em ambos os grupos, o que poderia indicar que a compressão mecânica é um fator importante tanto no GPAA quanto no GPN.<sup>(105)</sup>

Corroborando com esses achados, Kim *et al.*<sup>(38)</sup> avaliaram pacientes glaucomatosos com defeito de CV unilateral e os compararam com indivíduos saudáveis.<sup>(38)</sup> Primeiramente eles observaram que nos olhos com defeito campimétrico, o tecido pré-laminar e laminar eram mais finos que nos demais grupos. Além disso, notaram que os olhos contralaterais, mesmo sem defeito funcional, já apresentavam tecido pré-laminar e laminar mais finos quando comparados aos olhos saudáveis, sugerindo que alterações subclínicas (pré-perimétricas) da estrutura da CNO já estão presentes nesses olhos.<sup>(38)</sup> A análise desses parâmetros poderá torna-se importante na prática clínica diária, pois ao prever uma possível progressão funcional do glaucoma no olho contralateral, julgamos ser necessário um seguimento mais frequente e condutas individualizadas nesses pacientes, a fim de evitar o dano funcional nos olhos mais suscetíveis.

Foi também observado que a espessura da LC e do tecido pré-laminar se alteram em resposta às modificações dos valores da PIO. Corroborando esse raciocínio, Agoumi *et al.*<sup>(57)</sup> evidenciaram o afinamento do tecido pré-laminar em olhos submetidos à elevação aguda da PIO, o que demonstra uma possível remodelação do tecido pré-laminar e laminar às alterações pressóricas.<sup>(57)</sup> Outros estudos também evidenciaram que a espessura da LC e do tecido pré-laminar

aumentam significativamente após a redução cirúrgica ou medicamentosa da PIO, sugerindo que a elevação pressórica exerce um papel importante na compressão mecânica dessas estruturas.<sup>(60, 64-66, 106-109)</sup> Por fim, Girard *et al.*<sup>(110)</sup> também demonstraram maior deslocamento anterior de tecido prelaminar em relação a outros tecidos, incluindo LC, coroide e esclera após a trabeculectomia (TREC).<sup>(110)</sup>

A espessura da LC e a sua avaliação atraiu diversos estudiosos que buscaram elucidar o seu papel na patogênese do glaucoma. Embora sejam promissores, os resultados até então apresentados ainda precisam ser replicados em grandes estudos controlados. Vale ressaltar que existe uma controvérsia sobre a visualização clara da borda posterior da LC nas varreduras dos aparelhos de OCT que temos disponíveis atualmente, o que dificulta a realização de estudos comparativos. Para superar esta limitação inerente à tecnologia da OCT, foram então sugeridos novos métodos de medição de espessura de LC utilizando imagens *en face* para marcar as bordas visíveis de poros de LC e, assim, definir a borda posterior de LC.<sup>(71, 100)</sup> Isso poderá permitir que no futuro esse parâmetro tenha maior aplicabilidade na prática clínica diária.

### 2.3.2 Profundidade e curvatura da lâmina

Do mesmo modo que a melhoria na resolução das imagens de OCT possibilitou a identificação *in vivo* das alterações morfológicas anteriormente citadas, permitiu também que fosse medida a magnitude de deslocamento posterior da LC. Sabe-se, por estudos em modelos experimentais de glaucoma e pela própria avaliação clínica, que a LC sofre abaulamento/deslocamento posterior, tanto na forma aguda, quanto na forma crônica da doença. Com o advento do EDI-OCT, estudos passaram a analisar o deslocamento laminar posterior (ou a profundidade laminar anterior) em diferentes fases da doença e compará-lo a olhos normais.<sup>(33, 36-38)</sup>

A profundidade da LC é frequentemente definida como a distância vertical máxima ou média da superfície anterior da LC ao plano de referência da BMO<sup>(33, 63)</sup>. Essa medida é usada para localizar a posição da LC em relação a um determinado marco estrutural e permitir assim a avaliação do grau de deformação posterior da LC. A profundidade da LC mostra variação topográfica, uma vez que a lâmina possui uma configuração semelhante a uma sela, sendo a periferia superior e inferior mais

profunda do que a região horizontal.<sup>(63)</sup> A AMB foi classicamente escolhida como um ponto de referência estrutural para medição, pois mostrou boa reprodutibilidade e concordância entre operadores, porém, descobertas recentes revelaram que a localização de AMB se altera devido ao afinamento coroidiano que ocorre progressivamente com a idade.<sup>(111)</sup> Isso pode afetar os valores de medição, especialmente quando usados em estudos longitudinais. Para superar esse viés, alguns pesquisadores usaram a esclera anterior como referência estrutural alternativa.<sup>(112, 113)</sup>

Yan *et al.*<sup>(27)</sup> descreveram previamente o deslocamento posterior da LC após a elevação aguda da PIO em olhos de cadáveres humanos,<sup>(27)</sup> e estudos recentes observaram achados semelhantes *in vivo*. Recentemente, em outro estudo transversal utilizando o EDI-OCT, a profundidade laminar anterior em olhos glaucomatosos foi comparada em diferentes estágios da doença com olhos normais e evidenciaram uma localização mais posteriorizada da LC em olhos glaucomatosos do que no grupo controle, sendo que a maior parte desse deslocamento ocorre ainda nas fases mais iniciais da doença.<sup>(37)</sup> Seguindo essa mesma linha, Li *et al.*<sup>(113)</sup> em outro estudo transversal compararam a posição da LC em 26 pacientes portadores de GPN, 26 pacientes com GPAA e 25 pacientes normais e evidenciaram que a LC está localizada mais posteriormente nos olhos com GPAA do que nos portadores de GPN, e nestes mais posteriormente quando comparados aos controles saudáveis.<sup>(113)</sup>

Isso é consistente com os achados do estudo prospectivo de Wu *et al.*<sup>(114)</sup> que, utilizando SD-OCT e EDI-OCT, avaliaram a deformação da CNO e o deslocamento laminar anterior e posterior de 138 olhos glaucomatosos e 35 olhos normais por um período médio de 5,3 anos. Observaram que a depressão da superfície da CNO e o deslocamento laminar posterior ocorrem antes do afinamento da CFNR em uma proporção considerável de pacientes com glaucoma.<sup>(114)</sup> Por outro lado, previamente a esses achados, Agoumi *et al.*<sup>(57)</sup>, em um estudo prospectivo utilizando SD OCT, observaram apenas a diminuição da espessura pré-laminar sem alteração da profundidade da LC quando submetidos à elevação aguda da PIO, sugerindo que as alterações agudas da CNO representam a compressão do tecido pré-laminar e não o seu deslocamento posterior.<sup>(57)</sup> Acreditamos que essas diferenças ainda precisam ser melhor investigadas.

Alguns autores observaram diferenças da profundidade laminar relacionadas ao sexo do paciente e ao comprimento axial. Seo *et al.*<sup>(115)</sup> em um estudo transversal investigaram a profundidade da LC em 300 olhos de pacientes coreanos normais usando EDI-OCT. A profundidade da LC foi medida usando o nível da AMB como referência. Os resultados mostraram uma grande variação na profundidade laminar, com uma média de  $402 \pm 101,46 \mu\text{m}$  e também uma profundidade maior da LC nos homens e nos olhos com um comprimento axial mais curto.<sup>(115)</sup> Outro fator que poderia influenciar diretamente os parâmetros laminares é a idade (melhor dizendo, o envelhecimento). Estudos sugerem que a idade pode afetar a rigidez estrutural laminar, a conformidade da CNO e a esclera peripapilar, contribuindo para respostas individuais a um determinado nível de exposição à PIO<sup>(16, 25)</sup>. De fato, estudos em primatas mostraram que a concentração de colágeno e a espessura da LC aumentam com a idade<sup>(116, 117)</sup> e os tecidos conjuntivos da CNO e esclera peripapilar se enrijecem com o passar dos anos<sup>(118)</sup>, podendo estar associado à correlação negativa da profundidade laminar com a idade em estudos transversais.<sup>(119, 120)</sup>

Recentemente, Ren *et al.*<sup>(120)</sup> em um estudo transversal utilizando SD-OCT investigaram a diferença do comportamento laminar em 221 olhos com HO e portadores de GPAA de diferentes idades, expostos a um nível similar de PIO.<sup>(120)</sup> Os autores observaram que olhos mais idosos tem uma LC menos profunda do que olhos jovens a um dado nível de perda funcional e que a diferença relacionada à idade aumenta com o avançar da doença.<sup>(120)</sup> Esses estudos sugerem que a relação estrutura/função sofre influência da idade e o remodelamento estrutural da LC com o passar dos anos pode ter implicações para o seu funcionamento e contribuir para o aumento da suscetibilidade dos idosos ao dano axonal no glaucoma.

Há também evidências de que a LC se comporta de maneira diferente em indivíduos de raças distintas. Rhodes *et al.*<sup>(121)</sup> utilizando EDI-OCT avaliaram um total de 166 olhos normais de indivíduos negros e caucasianos e observaram uma diferença racial na relação da profundidade laminar com a idade, estando mais anteriorizada nos últimos do que nos primeiros com o decorrer dos anos.<sup>(121)</sup> Ainda, Fazio *et al.*<sup>(112)</sup> evidenciaram através do EDI-OCT que a profundidade da LC se altera em resposta à elevação aguda da PIO e a quantidade de deformação é diferente nas duas raças.<sup>(112)</sup> Nesse estudo, diante de pequena elevação da PIO, os indivíduos de brancos apresentaram inicialmente um deslocamento posterior da LC, porém em níveis maiores de elevação da PIO, apresentaram um deslocamento

laminar anterior. Já os indivíduos de ascendência negra, no entanto, não apresentaram alteração significativa da profundidade laminar sob pequenas elevações de PIO e um deslocamento posterior em maiores elevações de PIO.<sup>(112)</sup>

O deslocamento posterior da LC foi também avaliado como uma forma de diagnosticar precocemente a presença de glaucoma em olhos ainda sem perda funcional estabelecida. Recentemente, Furlanetto *et al.*<sup>(33)</sup> avaliaram 47 olhos glaucomatosos e 57 olhos normais e demonstraram através das imagens obtidas com o EDI-OCT que as porções central e da média periferia da LC estavam mais deslocadas posteriormente nos olhos glaucomatosos quando comparados com os olhos normais, assim como em olhos com defeitos campimétricos em comparação com os olhos sem defeitos funcionais estabelecidos.<sup>(33)</sup>

Corroborando com a importância do deslocamento laminar posterior no glaucoma, o estudo prospectivo e longitudinal de Lee *et al.*<sup>(36)</sup> avaliaram 110 pacientes glaucomatosos utilizando o EDI-OCT e os acompanharam por 2,5 anos. Foi observado que olhos com maior deslocamento laminar posterior apresentaram uma taxa de progressão mais rápida, sendo a magnitude do deslocamento um fator de risco independente para progressão do glaucoma nesses pacientes.<sup>(36)</sup> Ainda, Kim *et al.*<sup>(122)</sup> avaliaram 100 pacientes portadores de GPAA e 66 pacientes com GPN com o EDI-OCT e observaram que a severidade da doença mostra correlações significativas com o deslocamento posterior e espessura laminar, porém, com diferentes associações entre GPN e GPAA.<sup>(122)</sup>

Mais recentemente, Kim *et al.*<sup>(38)</sup>, utilizando o SS-OCT, avaliaram ambos os olhos de 41 pacientes glaucomatosos e 41 controles saudáveis e demonstraram que em pacientes com glaucoma e perda funcional em apenas um dos olhos, o olho contralateral já apresenta um deslocamento laminar posterior maior que o observado em pacientes sem glaucoma.<sup>(38)</sup> Vale salientar que, nesse estudo, quando a espessura da CFNR foi utilizada nessa mesma comparação, não houve diferença significativa. Frente a esses achados, os autores discutiram que a presença de deslocamento posterior da LC (maior do que aquele observado em olhos normais) poderia ser um achado subclínico (ou pré-perimétrico) em olhos com glaucoma inicial.

Há evidências de que a LC sofre alteração em sua posição após a redução da PIO. Diversos estudos observaram um deslocamento anterior da LC após a redução da PIO em olhos glaucomatosos, tanto de maneira medicamentosa<sup>(60, 109)</sup> quanto



cirúrgica.<sup>(60, 64, 65, 106-108, 110)</sup> Além da PIO, a PIC e o GPT também exercem papel importante na patogênese do glaucoma.<sup>(123)</sup> Lee *et al.*<sup>(124)</sup>, em um estudo transversal, avaliaram a influência do GPT e PIC na superfície anterior da LC em 26 olhos de indivíduos saudáveis. A amostra foi submetida às medidas da PIO e da PIC através da punção lombar, e os autores identificaram por meio do EDI-OCT uma associação positiva da profundidade da LC com o GPT estando a superfície anterior central da LC mais posteriorizada naqueles pacientes com maior GPT.<sup>(124)</sup> Corroborando com esses achados prévios, Kim *et al.*<sup>(125)</sup> submeteram 48 pacientes a manobra de valsalva sustentada, na tentativa de reverter o GPT através do aumento da PIC e observaram, através do EDI-OCT, um deslocamento anterior da superfície laminar durante a manobra em olhos jovens e saudáveis.<sup>(125)</sup>

Embora a posição da LC possa mudar durante o processo glaucomatoso, a variação na profundidade da LC em pacientes normais pode limitar a capacidade das medidas laminares para fins de diagnóstico. Assim sendo, estudos recentes investigaram não só a posição da LC, mas também a sua curvatura e forma como possíveis sinais de alterações glaucomatosas. Takku *et al.*<sup>(126)</sup> em um estudo transversal avaliaram a forma da LC em olhos saudáveis considerando as curvaturas nos meridianos horizontal e vertical e observaram que a LC desses olhos normais tem uma aparência típica semelhante a uma sela.<sup>(126)</sup>

Tun *et al.*<sup>(127)</sup> avaliaram alterações na forma da LC em resposta à elevação aguda da PIO e observaram um aumento da curvatura posterior tanto em olhos normais quanto em olhos glaucomatosos, porém esse aumento foi mais acentuado nos olhos com glaucoma.<sup>(127)</sup> Ainda, ao avaliarem o comportamento biomecânico da CNO quando submetidos à elevação aguda da PIO em pacientes normais, portadores de GPAA e GPAF, os autores puderam observar que as alterações biomecânicas mais acentuadas da CNO ocorreram no grupo portador de GPAA com pior padrão funcional, sugerindo que o comportamento biomecânico da CNO frente à elevação aguda da PIO é diferente nessas duas formas clínicas<sup>(128)</sup>. Por outro lado, Lee *et al.*<sup>(129)</sup> observaram uma redução da curvatura da LC em 39 pacientes glaucomatosos submetidos à TREC, sendo nos mais jovens, a maior curvatura pré-operatória e a maior redução de PIO proporcional associadas a uma magnitude maior na redução da curvatura da LC.<sup>(129)</sup>

Kim *et al.*<sup>(130)</sup> avaliaram a curvatura da LC em 123 pacientes portadores de GPAA e os compararam com 92 indivíduos saudáveis. A curvatura da LC foi

mensurada medindo a diferença entre a profundidade média da LC e a profundidade de sua inserção anterior, tanto nos meridianos horizontais como verticais.<sup>(130)</sup> Os achados evidenciaram uma curvatura LC maior nos olhos portadores de GPAA do que nos controles saudáveis, embora sem diferença entre nível de dano funcional.<sup>(130)</sup> Ainda, noutro estudo com 108 olhos glaucomatosos e 61 olhos saudáveis, Kim *et al.*<sup>(131)</sup> identificaram que a curvatura da LC comporta-se de maneira diferente de acordo com a PIO basal, estando mais acentuada nos pacientes com GPAA, seguidos de pacientes com GPN e olhos saudáveis.<sup>(131)</sup>

Mais recentemente, Lee *et al.*<sup>(132)</sup> compararam a capacidade diagnóstica da profundidade da LC e sua curvatura na diferenciação de 77 pacientes portadores de GPAA e 77 pacientes saudáveis utilizando o SS-OCT.<sup>(132)</sup> O índice de curvatura da LC mostrou capacidade significativamente melhor na diferenciação entre olhos saudáveis e glaucomatosos, sugerindo que a avaliação da curvatura laminar tem melhor desempenho do que a avaliação da sua profundidade no manejo do glaucoma, revelando-se como uma promissora ferramenta adicional para diagnóstico e seguimento da doença.<sup>(132)</sup>

Por fim, Kim *et al.*<sup>(133)</sup> avaliaram o deslocamento laminar posterior em 87 pacientes suspeitos de glaucoma e sua relação com a conversão em GPAA por um período de 4,8 anos e observaram que a taxa mais rápida da perda da CFNR estava associada a um maior deslocamento laminar posterior inicial, sugerindo que a avaliação morfológica da LC em pacientes suspeitos de glaucoma pode ser um fator preditor da doença.<sup>(133)</sup>

Estes diversos estudos suportam o conceito da presença de uma maior profundidade laminar e o aumento de sua curvatura em pacientes glaucomatosos. Futuramente esses dados podem tornar-se uma promissora ferramenta para identificar aqueles pacientes mais suscetíveis ao desenvolvimento do glaucoma e também como forma de diagnosticar precocemente a doença em olhos ainda sem perda funcional estabelecida, favorecendo a otimização do tratamento e o melhor prognóstico visual desses pacientes.

### **2.3.3 Defeitos localizados da lâmina**

Além das mudanças na profundidade e espessura da LC, estudos prévios sugeriram que os defeitos focais da lâmina podem ser características estruturais

importantes no glaucoma e poderiam potencialmente servir como marcadores para perda de campo visual glaucomatosa.<sup>(12, 59)</sup> Os defeitos laminares focais geralmente estão localizados na periferia e média periferia da LC, mais comumente na área inferior ou inferotemporal em olhos glaucomatosos.<sup>(59, 69)</sup> Com o advento do EDI-OCT, foram observadas, em uma parcela de olhos com glaucoma, imagens sugestivas de perda parcial e localizada do tecido laminar. Descrita em 2012 por Park *et al.*<sup>(32)</sup> essa alteração foi chamada de defeito laminar focal.<sup>(32)</sup> Quando comparadas com imagens de retinografia, essas alterações vistas à OCT parecem corresponder a áreas de fossetas adquiridas.

You *et al.*<sup>(69)</sup> em avaliação transversal investigaram a associação entre os defeitos focais da LC com o afinamento da rima neural e fossetas adquiridas do nervo óptico<sup>(69)</sup>. Os resultados evidenciaram que os defeitos focais laminares correspondiam às fossetas adquiridas e apenas 33% dos defeitos identificados nas imagens da EDI-OCT foram também clinicamente visíveis através das fotografias de disco óptico. Esses resultados sugerem que os defeitos laminares focais podem estar associados à perda da CFNR e a fossetas adquiridas e ainda evidenciaram uma superioridade da EDI-OCT em relação às fotografias de disco óptico na identificação desses defeitos.<sup>(69)</sup> Limitações deste estudo foram a exclusão de 54 de 239 olhos inicialmente incluídos devido à baixa qualidade de imagens obtidas pelo EDI-OCT e à definição do tamanho do defeito laminar (100  $\mu$ m), que pode ter subestimado alguns pacientes com defeitos laminares menores.

Mais recentemente, foi investigada a correlação entre a presença de defeito laminar focal e progressão funcional em pacientes com glaucoma. Park *et al.*<sup>(134)</sup> avaliaram a presença de defeitos laminares focais e HD em olhos glaucomatosos na tentativa de elucidar a relação entre eles e sua relevância clínica.<sup>(134)</sup> Em seu estudo prospectivo envolvendo 98 olhos portadores de GPAA com HD e 37 com GPAA com defeitos laminares focais sem a presença de HD, os autores evidenciaram que olhos glaucomatosos com HD e defeito laminar focal correspondente mostraram progressão funcional mais rápida quando comparados com olhos com HD sem defeito laminar localizado ou defeito laminar sem a presença de HD, sugerindo que a avaliação das características laminares em olhos glaucomatosos portadores de HD pode ser um fator preditor importante de progressão da doença.<sup>(134)</sup>

Corroborando esses achados, Faridi *et al.*<sup>(35)</sup>, em um estudo retrospectivo envolvendo 169 olhos de pacientes glaucomatosos, revisaram as imagens de EDI-

OCT quanto à presença de buracos e desinserções laminares e observaram que o percentual de olhos com piora do campo visual ao longo do seguimento foi maior naqueles com defeitos laminares focais (47% dos olhos com progressão) do que naqueles sem esse tipo de alteração anatômica (25% dos olhos com progressão).<sup>(35)</sup> Além disso, a taxa de progressão funcional (avaliada por regressão linear ponto-a-ponto) foi duas vezes mais rápida nos olhos com defeito laminar focal.<sup>(35)</sup> Embora os achados sugiram que os defeitos laminares podem estar associados ao risco de progressão, esses dados ainda precisam de confirmação em estudos longitudinais para que possamos estabelecer uma relação de causa-efeito mais definitiva. Por fim, Kwun *et al.*<sup>(135)</sup>, em estudo transversal com 66 olhos portadores de GPN, observaram que a presença de defeitos focais da LC focal estão associados de forma independente à progressão funcional nesses olhos.<sup>(135)</sup>

Alguns autores também puderam correlacionar a presença de defeitos laminares focais com a piora estrutural nesses olhos. Tatham *et al.*<sup>(79)</sup> investigaram a frequência e a localização dos defeitos da LC em olhos com perda da CFNR usando EDI-OCT e demonstraram que em 75% dos casos os defeitos focais da LC puderam ser detectados *in vivo* usando EDI-OCT, com boa concordância entre observadores, sugerindo que os defeitos focais da LC estão relacionados à perda localizada de axônios das células ganglionares da retina que passam pela região danificada.<sup>(79)</sup> Corroborando com esses achados, Park *et al.*<sup>(136)</sup> avaliaram, em um estudo prospectivo, 118 olhos glaucomatosos com EDI-OCT e observaram que a presença de defeitos focais laminares está relacionada a uma maior taxa de afinamento da CFNR inferior.<sup>(136)</sup>

Há também evidências crescentes de que os defeitos laminares focais estão estreitamente correlacionados às HD. Em outro estudo, Park *et al.*<sup>(137)</sup> avaliaram 148 pacientes glaucomatosos e encontraram uma prevalência significativamente maior de HD em olhos com defeitos laminares focais, principalmente em olhos com GPN, quando comparados aos olhos sem defeitos focais.<sup>(137)</sup> Corroborando com esses achados prévios, Kim e Park avaliaram 135 olhos glaucomatosos, sendo 72 deles também portadores de hemorragia de disco. A partir de imagens de SS-OCT e fotografias de disco óptico identificaram que dentre os olhos com HD, a proporção de defeitos laminares (olhos com pelo menos um defeito laminar) foi de 80,6% (58 de 72 olhos), sendo significativamente maior do que naqueles sem HD (39,7%, 25 de 63 olhos).<sup>(88)</sup> Naqueles 58 olhos com HD e pelo menos um defeito focal laminar

concomitante, a localização do defeito correspondeu à região de perda da CFNR em 47 olhos (81%) e em 36 olhos (62,1%) com a presença de HD.<sup>(88)</sup> A ocorrência de defeitos laminares focais foi mais frequentemente visível nos olhos com HD do que nos olhos sem HD e a localização do defeito laminar esteve altamente correlacionada espacialmente com a perda da CFNR.<sup>(88)</sup> Esses achados são consistentes com o estudo de Lee *et al.*<sup>(99)</sup> que já haviam observado uma correlação espacial elevada entre a presença de HD com a localização dos defeitos focais laminares na periferia da LC temporal.<sup>(99)</sup> Os autores encontraram alterações laminares em 88,9% dos olhos com HD versus 11,1% dos olhos sem HD, sugerindo que mudanças estruturais laminares podem estar associadas espacialmente com HD.<sup>(99)</sup> No entanto, é importante notar que, neste estudo, apenas a lâmina temporal foi avaliada, uma vez que a visualização das outras regiões não foi obtida com qualidade e aproximadamente 25% da amostra inicial foi excluída devido à dificuldade de visualização das estruturas laminares. Por outro lado, Sharpe *et al.*<sup>(138)</sup> avaliaram a presença de HD e sua concordância espacial com os defeitos focais laminares e apenas 39% dos olhos mostraram uma correlação espacial entre a localização do defeito laminar e a HD.<sup>(138)</sup>

Alguns autores também correlacionaram os defeitos focais na LC em olhos míopes com o glaucoma. Em um estudo realizado no Japão, Kimura *et al.*<sup>(139)</sup> encontraram defeitos laminares focais mais frequentemente em míopes portadores de GPAA do que em indivíduos míopes saudáveis (54,2% em GPAA versus 1,8% no grupo controle).<sup>(139)</sup> Indo ao encontro desses achados, Miki *et al.*<sup>(87)</sup> avaliaram a prevalência e características dos defeitos laminares focais com o SS-OCT em olhos alto míopes glaucomatosos e os compararam com indivíduos míopes saudáveis, observando que a prevalência dos defeitos varia de acordo com a severidade do glaucoma e da miopia.<sup>(87)</sup> Ainda, Han *et al.*<sup>(81)</sup> investigaram as características da LC em olhos míopes normais e portadores de GPAA usando EDI-OCT e encontraram um maior número de defeitos laminares focais em olhos míopes glaucomatosos do que em olhos míopes normais (65,7% versus 27,8%).<sup>(81)</sup>

Park *et al.*<sup>(140)</sup> investigaram as características oculares relacionadas à localização dos defeitos laminares em olhos glaucomatosos e observaram que olhos com defeitos localizados na periferia temporal revelaram-se significativamente mais míopes e apresentaram maior índice de discos ópticos ovalados.<sup>(140)</sup> Essas descobertas sustentam que a formação de defeitos focais laminares na miopia pode

estar associada ao alongamento temporal do NO e do tecido peripapilar. De fato, essa mudança estrutural da LC possivelmente explicaria em parte a maior prevalência de glaucoma nos olhos míopes.

Alguns autores puderam observar a relação da presença dos defeitos focais em olhos míopes glaucomatosos com a progressão funcional nesses olhos. Recentemente, Sawada *et al.*<sup>(141)</sup>, em um estudo transversal com 133 olhos míopes glaucomatosos e 83 olhos míopes sem glaucoma, observaram que ambos os grupos possuíam defeitos localizados da LC na periferia temporal, porém os olhos míopes glaucomatosos apresentavam defeitos laminares em maior número e isso foi significativamente associado à progressão funcional nesses olhos, tanto em gravidade do defeito campimétrico quanto em sua localização espacial.<sup>(141)</sup>

Por fim, acreditamos que o defeito laminar focal seja mais um fator a ser considerado entre aqueles que podem aumentar a suscetibilidade individual ao dano glaucomatoso. Estudos nessa linha abrem um espaço promissor para a avaliação do papel da LC como uma ferramenta potencial para avaliação do risco de desenvolvimento e progressão no glaucoma.

## **2.4 Relação entre características da lâmina crivosa e suscetibilidade para desenvolvimento e progressão do glaucoma**

Conforme discutimos acima, é crescente o número de estudos que avaliam as características laminares através do OCT e buscam relacioná-las com os diferentes tipos de glaucoma, levando em consideração tanto as alterações funcionais (Quadro 1) quanto anatômicas da doença (Quadro 2).

Atualmente o foco dos estudos tem sido identificar características e alterações laminares que possam ser parâmetros preditores de progressão funcional e estrutural do glaucoma, correlacionando os achados com severidade da doença e nível de dano. Além disso, a investigação das características laminares tem sido cada vez mais relevante em olhos portadores de situações específicas, como os olhos alto míopes (Quadro 3).

Por fim, o estudo do comportamento dinâmico da LC, como por exemplo a sua movimentação anterior ou posterior frente a variação pressórica, tem sido importante como forma de estimar a suscetibilidade individual ao dano mecânico no

glaucoma (Quadro 4). Nos quadros que se seguem, buscamos sumarizar os principais achados dos estudos mais relevantes, divididos de acordo com o parâmetro escolhido para ser correlacionado com as características laminares.

**Quadro 1. Características laminares e achados anatômicos associados a alterações funcionais e hemorragias de disco**

Estudo	Parâmetro laminar	Pacientes	Olhos	OCT	Achados principais
Faridi <i>et al.</i> <sup>(35)</sup>	Defeitos localizados	Glaucoma	169	EDI-OCT	Defeitos focais estão associados à progressão funcional e olhos com defeitos tendem a progredir mais rapidamente do que os sem defeitos focais.
Kim <i>et al.</i> <sup>(38)</sup>	Espessura pré-laminar Deslocamento posterior	Glaucoma CV alterado Olho contralateral CV normal Normal	41 41 41	SS-OCT	Alterações pré-perimétricas e do tecido pré-laminar já estão presentes no olho contralateral não afetado.
Kwun <i>et al.</i> <sup>(101)</sup>	Espessura	GPN com CV alterado Olho contralateral CV normal Normal	51 51 47	SS-OCT	LC mais fina no olho afetado do que no contralateral sem defeito funcional, e nestes mais afinada do que nos olhos normais. A região de afinamento laminar, além de corresponder às áreas de defeitos campimétricos nos olhos afetados, é mais fina quando comparada à região correspondente nos olhos contralaterais.
Kwun <i>et al.</i> <sup>(135)</sup>	Defeitos localizados espessura	GPN com nervo óptico oblíquo	66	EDI-OCT	Defeitos laminares focais estão associados à progressão funcional e podem ser um FR independente para a progressão.
Park <i>et al.</i> <sup>(137)</sup>	Defeitos localizados	Glaucoma	148	EDI-OCT	A presença de defeitos laminares focais está associada à maior prevalência de HD, ao diagnóstico de GPN e ao dano funcional, quando comparados aos olhos sem defeitos laminares.

Estudo	Parâmetro laminar	Pacientes	Olhos	OCT	Achados principais
Furlannetto <i>et al.</i> <sup>(33)</sup>	Deslocamento posterior	Glaucoma Normal	47 57	EDI-OCT	A LC localiza-se mais posteriormente nos olhos glaucomatosos do que em olhos normais, assim como nos olhos com defeitos campimétricos, quando comparados aos olhos adelfos sem defeitos funcionais.
Kim <i>et al.</i> <sup>(122)</sup>	Deslocamento posterior Espessura	GPN GPAA	66 100	EDI-OCT	A severidade do dano funcional glaucomatoso mostra correlação significativa com a profundidade e espessura laminar, porém com associações diferentes entre GPN e GPAA, sugerindo que a patogênese dessas duas entidades pode ser diferente.
Tun <i>et al.</i> <sup>(128)</sup>	Deslocamento posterior / anterior Minimal rim width	GPAA GPAF Normal	23 45 23	SD-OCT	Alterações estruturais na CNO induzidas por elevações agudas da PIO foram associadas a dano funcional nos olhos portadores de GPAA.
Park <i>et al.</i> <sup>(136)</sup>	Defeitos localizados	GPAA com HD GPAA com defeito focal sem HD	98 37	EDI-OCT	Olhos glaucomatosos com HD nas áreas correspondentes aos defeitos laminares focais mostraram progressão funcional mais rápida do que olhos com HD sem defeito da LC e aqueles com defeitos focais sem HD.
Sharpe <i>et al.</i> <sup>(138)</sup>	Desinserção laminar	GPAA com HD GPAF sem HD	52 52	EDI-OCT	Desinserções laminares foram duas vezes mais frequentes nos olhos com HD quando comparados com os olhos glaucomatosos sem HD.
Kim <i>et al.</i> <sup>(88)</sup>	Defeitos localizados	GPAA com HD GPAA sem HD	72 63	SS-OCT	Os defeitos laminares focais são mais frequentes em olhos com HD e relacionam-se espacialmente com as mesmas.
Lee <i>et al.</i> <sup>(99)</sup>	Defeitos localizados	GPAA com HD GPAA sem HD	45 36	EDI-OCT	Olhos com HD exibiram alteração na periferia da LC correlacionada espacialmente com a mesma, sugerindo que a HD pode resultar de dano microvascular decorrente da alteração laminar em sua inserção.



**Quadro 2. Características laminares e achados anatômicos associados a alterações estruturais do nervo óptico**

Estudo	Parâmetro laminar	Pacientes	Olhos	OCT	Achados principais
Kim <i>et al.</i> (132)	Deslocamento posterior	Suspeito	87	EDI-OCT	Taxa mais rápida da perda da CFNR foi significativamente associada a um maior índice de curvatura da LC, à idade mais avançada e à maior relação E/D vertical
Park <i>et al.</i> (34)	Espessura	Glaucoma Normal	GPAA 68 GPN 76 65	EDI-OCT	A capacidade diagnóstica da espessura laminar foi comparável à medida da espessura da CFNR peripapilar em pacientes glaucomatosos no geral e superior a esta nos portadores de GPN.
Kiumehr <i>et al.</i> (59)	Defeitos localizados	Glaucoma Normal	45 92	EDI-OCT	Os defeitos laminares focais ocorrem concomitantemente à perda da rima neuroretiniana e do campo visual.
Tatham <i>et al.</i> (79)	Defeitos localizados	Glaucoma Normal	20 40	EDI-OCT	Defeitos focais da LC podem ser detectados em olhos glaucomatosos com defeitos localizados de perda da CFNR.
Park <i>et al.</i> (136)	Defeitos localizados Deslocamento posterior Espessura	Glaucoma	118	EDI-OCT	LC mais profunda e fina foi relacionada à perda da CFNR superior e a presença de defeitos focais foi relacionada à perda da CFNR inferior.
You <i>et al.</i> (69)	Defeitos localizados	Glaucoma	185	EDI-OCT	Defeitos focais da LC foram associados à perda da rima neuroretiniana e a fossetas adquiridas da ONH.
Lee <i>et al.</i> (36)	Deslocamento posterior Espessura	Glaucoma	110	EDI-OCT	Uma taxa mais rápida de afinamento da CFNR foi associada à HD enquanto o deslocamento posterior e afinamento laminar influenciaram significativamente na taxa de progressão estrutural da CFNR.
Park <i>et al.</i> (134)	Espessura	Glaucoma Normal	137 49	EDI-OCT	A espessura laminar foi mais fina nos olhos portadores de GPN e nos portadores de GPN com hemorragia de disco.

Estudo	Parâmetro laminar	Pacientes	Olhos	OCT	Achados principais
Chung et al. <sup>(102)</sup>	Espessura	Glaucoma Suspeito Glaucoma	77 41	EDI-OCT	LC mais fina inicialmente foi associada ao afinamento da CFNR, podendo ser a espessura laminar um fator de risco independente para prever progressão futura do glaucoma.

**Quadro 3. Características laminares e achados anatômicos associados à miopia / alta miopia**

Estudo	Parâmetro laminar	Pacientes	Olhos	OCT	Achados principais
Miki et al. <sup>(87)</sup>	Defeitos localizados	Alta miopia com glaucoma Alta miopia sem glaucoma Glaucoma sem alta miopia Normal	67 35 22 35	SS-OCT	Alta miopia e o glaucoma aumentam significativamente o risco de defeitos na LC e a maioria dos olhos com defeitos laminares tem danos correspondentes no CV.
Sawada et al. <sup>(141)</sup>	Defeitos localizados	Miopia com glaucoma Miopia sem glaucoma	133 83	EDI-OCT	Olhos míopes glaucomatosos têm defeitos laminares na periferia temporal em maior número que os olhos sem glaucoma e isso associou-se significativamente ao dano funcional em severidade e localização.
Kimura et al. <sup>(139)</sup>	Defeitos localizados	Alta miopia com glaucoma Alta miopia sem glaucoma	129 55	SS-OCT	Defeitos laminares foram detectados em mais de 50% dos olhos glaucomatosos alto míopes e foram associados a escotomas paracentrais.
Han et al. <sup>(81)</sup>	Defeitos localizados	Miopia com glaucoma Miopia sem glaucoma Normal	153 104 68	EDI-OCT	Forte correlação foi encontrada entre defeitos laminares, glaucoma e parâmetros relacionados à miopia, sugerindo que tais defeitos devem ser considerados como biomarcadores de glaucoma em olhos míopes.

**Quadro 4. Mudanças laminares pela variação da PIO**

<b>Estudo</b>	<b>Parâmetros laminares</b>	<b>Pacientes</b>	<b>Olhos</b>	<b>OCT</b>	<b>Achados principais</b>
Girard <i>et al.</i> <sup>(110)</sup>	Deslocamento posterior	Glaucoma Normal	9 3	EDI-OCT	TREC pode aliviar a tensão na CNO e seu deslocamento posterior pode ser medido <i>in vivo</i> .
Lee <i>et al.</i> <sup>(132)</sup>	Deslocamento posterior Espessura	Glaucoma	35	EDI-OCT	Redução significativa no deslocamento posterior e aumento da espessura da LC e do tecido pré-laminal foram demonstrados após a TREC.
Lee <i>et al.</i> <sup>(60)</sup>	Deslocamento posterior	Glaucoma	100	EDI-OCT	Redução significativa na profundidade da LC após tratamento clínico ou cirúrgico. Pacientes mais jovens e com maior PIO basal inicial apresentaram redução maior.
Lee <i>et al.</i> <sup>(65)</sup>	Deslocamento posterior	Glaucoma	28	EDI-OCT	A redução na profundidade da LC foi obtida após 6 meses da TREC, mas não foi mantida em alguns olhos, especialmente em pacientes mais jovens, com maior PIO e flutuação da PIO no pós-operatório.
Park <i>et al.</i> <sup>(107)</sup>	Deslocamento posterior Espessura	GPAA GPAF	20 17	EDI-OCT	A redução da PIO leva a diferentes respostas da LC e tecido pre-laminal entre os pacientes portadores de GPAA e GPAF. As alterações foram mais pronunciadas nos pacientes com GPAF.
Barrancos <i>et al.</i> <sup>(106)</sup>	Deslocamento anterior	Glaucoma	28	EDI-OCT	Reversal Cupping após TREC deveu-se principalmente a mudanças na espessura do tecido pré-laminal.
Reis <i>et al.</i> <sup>(64)</sup>	Deslocamento posterior Espessura	Glaucoma	22	EDI-OCT	Após a redução cirúrgica da PIO, ocorreram tanto o deslocamento laminar anterior como o aumento da espessura do tecido pré-laminal.
Aresti <i>et al.</i> <sup>(109)</sup>	Deslocamento anterior	Glaucoma	61	EDI-OCT	Um aumento significativo na espessura laminar e uma redução no deslocamento posterior foram demonstrados após redução clínica da PIO.

Estudo	Parâmetros laminares	Pacientes	Olhos	OCT	Achados principais
Yoshikawa <i>et al.</i> (108)	Deslocamento anterior	Glaucoma	73	SS-OCT	Três meses após a TREC, a profundidade da LC e o comprimento axial diminuíram, enquanto a espessura do tecido pré-laminar aumentou significativamente.

## 2.5 Aplicabilidade clínica na atualidade e diretrizes futuras

Apesar de todo o avanço obtido em termos de resolução e velocidade de aquisição de imagens nos últimos anos, a habilidade diagnóstica dos aparelhos de OCT ainda não é capaz de discriminar com exatidão pacientes com glaucoma de olhos normais em 100% dos casos. Quando pensamos na avaliação tradicional da espessura da CFNR peripapilar, a sensibilidade para detecção do glaucoma costuma ficar ao redor de 75-80% para casos com dano funcional leve. Considerando os resultados falso-positivos, normalmente os estudos reportam 20% de erro nas fases mais iniciais da doença.<sup>(142-144)</sup> Esses números pioram ainda mais quando trabalhamos com casos pré-perimétricos ou com pacientes suspeitos ao invés de controles sadios.<sup>(145)</sup> Nesse contexto, qualquer outro parâmetro ou tipo de avaliação anatômica da CNO que pudesse trazer resultados adicionais em termos de capacidade diagnóstica no glaucoma inicial seria muito útil e acreditamos que a análise do deslocamento posterior (e demais características morfológicas) da LC pode ser esse parâmetro adicional. Estudos recentes já evidenciaram boa reprodutibilidade das medidas da microarquitetura laminar *in vivo* com o uso das novas tecnologias de captação de imagens.<sup>(31)</sup> Wang *et al.*<sup>(70)</sup> avaliaram um total de 39 olhos com a tecnologia de SS-OCT e observaram boa reprodutibilidade das medidas em três dimensões, tanto em olhos saudáveis, suspeitos e glaucomatosos, encontrando apenas 4,2% de medidas imprecisas, sendo estas mais frequentes no grupo de olhos normais.<sup>(70)</sup> Além disso, recentemente Prata *et al.*<sup>(77)</sup> avaliaram 64 olhos (30 olhos glaucomatosos e 34 olhos normais) com o EDI-OCT e observaram que as medidas dos parâmetros laminares também apresentaram boa reprodutibilidade entre observadores, com coeficiente de variação de 0,55% - 7,3% em sua amostra.<sup>(77)</sup>

Acreditamos ser importante discutir sobre o possível impacto clínico dos achados laminares proporcionados pelo avanço da tecnologia na obtenção de imagens *in vivo* e a possível aplicabilidade clínica dos mesmos no manejo do glaucoma e no prognóstico da doença. Até o momento, a avaliação da LC no glaucoma tem sido, em sua grande maioria, limitada a estudos transversais. Logo, a realização de mais estudos longitudinais é necessária para confirmar a real utilidade dos parâmetros laminares no glaucoma, sendo os três principais focos para avaliação: a sua espessura, a presença de defeitos focais e a profundidade da lâmina crivosa.

Ainda que tenhamos obtido grande avanço tecnológico com o advento do EDI-OCT e SS-OCT, a visualização *in vivo* da superfície laminar posterior e da estrutura da LC – principalmente na região de sua inserção e posterior aos vasos sanguíneos –, ainda é limitada. Sendo assim, estudos utilizando a espessura da LC como parâmetro relacionado ao glaucoma devem ser interpretados com prudência para que não haja uma supervalorização deste tópico sem um benefício estabelecido de sua utilização, e para evitar uma consequente introdução prematura deste parâmetro na prática clínica. Outro ponto que vale ser ressaltado é de que a LC é uma estrutura complexa tridimensional. Quando algum estudo utiliza uma simples medida de espessura da LC em um determinado ponto, muito provavelmente toda esta complexidade está sendo representada de forma bastante resumida. Diante disso, embora a espessura laminar pareça realmente estar relacionada ao glaucoma, acreditamos que as evidências obtidas até a atualidade devem ser observadas e interpretadas com cautela na prática clínica diária, tornando-se necessária a melhora da tecnologia de imagem *in vivo* para que esses dados possam ser devidamente utilizados de forma definitiva como um novo parâmetro clínico adicional.

A presença de defeitos laminares focais pode ajudar a elucidar a patogênese da HD no glaucoma, uma vez que representam regiões de maior fragilidade estrutural laminar, maior chance de dano anatômico vascular e, conseqüentemente, o surgimento de HD, estas sabidamente mais frequentemente associadas à progressão do glaucoma. Olhos míopes também apresentam maior fragilidade estrutural ao nível da LC e maior prevalência de defeitos laminares focais. Deste modo, acreditamos que estes grupos de pacientes merecem de antemão maior atenção, sendo sugerido um acompanhamento oftalmológico mais frequente,

independentemente dos níveis pressóricos, pelo maior risco de progressão do glaucoma.

Até o momento, parece-nos que o deslocamento posterior da LC (profundidade laminar anterior) é o achado mais consistente, com maior potencial de se tornar um novo parâmetro de avaliação da suscetibilidade individual ao desenvolvimento e progressão do glaucoma. A magnitude do deslocamento laminar posterior tem sido a de mais fácil documentação *in vivo* (pela maior facilidade de identificarmos a superfície laminar anterior), e tem sido consistentemente relacionada à severidade da doença e tida como um preditor de risco independente para progressão do glaucoma.

Acreditamos que a introdução desse novo parâmetro laminar na prática clínica diária poderia contribuir para estabelecermos estratégias de manejo do glaucoma já no momento do diagnóstico. Permitiria no futuro, estratificarmos o risco individual de cada paciente levando em consideração a magnitude do deslocamento laminar posterior e estabelecer estratégias de tratamento (exemplo: PIO alvo) e acompanhamento (exemplo: frequência de exames e visitas) individualizadas.

Indo mais além, pode-se pensar até em formas de tratamento localizado direcionado a modificar a complacência do arcabouço de sustentação do complexo LC – esclera peripapilar. Exemplificando: caso se consiga identificar regiões da LC que sejam estruturalmente mais frágeis, e que possam predispor à lesão glaucomatosa, poder-se-ia atuar, preventivamente, com o objetivo de ‘reforçar’ a estrutura da CNO,<sup>(146)</sup> reduzindo a sua sensibilidade às variações da PIO, como já demonstrado em modelo animal.

### 3 CONCLUSÕES

Após a análise detalhada dos trabalhos relacionados a LC no glaucoma, acreditamos que a análise da LC com OCT tem um futuro promissor no manejo da doença, uma vez solucionadas algumas das limitações que hoje existem relacionadas à aquisição de imagem. A análise *in vivo* da LC poderá fornecer informações a serem aplicadas na prática clínica, principalmente relacionadas ao diagnóstico do glaucoma e seu monitoramento (avaliação longitudinal). O desenvolvimento de novas modalidades de imagem, a incorporação destas e de outras tecnologias à OCT, além dos avanços no pós-processamento de imagens, favorecerão a avaliação detalhada de toda a complexidade da LC. Espera-se que essa avaliação possa identificar precocemente, ou até mesmo prever, tanto deformações a curto prazo, quanto remodelamento a longo prazo, associadas a mudanças agudas ou crônicas da PIO, respectivamente.

Finalmente, vislumbramos em um futuro não distante, que a análise da magnitude do deslocamento laminar posterior possa ser considerado um parâmetro adicional na avaliação dos pacientes glaucomatosos, identificando-se aqueles olhos mais suscetíveis ao dano mecânico, poder-se-ia iniciar tratamento mais otimizado desde o diagnóstico inicial, com acompanhamento oftalmológico mais frequente, a fim de evitar a progressão funcional e estrutural da doença. Deste modo, a análise da LC poderia ser mais uma ferramenta utilizada clinicamente em pacientes suspeitos e portadores de glaucoma.

## 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weinreb RN, Khaw PT. Primary open-angle glaucoma. *The Lancet*. 2004;363(9422):1711-20.
2. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA*. 2014;311(18):1901-11.
3. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *The British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(3):262-7.
4. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-90.
5. Wright C, Tawfik MA, Waisbourd M, Katz LJ. Primary angle-closure glaucoma: an update. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(3):217-25.
6. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the ocular hypertension treatment study (OHTS). *Ophthalmology*. 2001;108(10):1779-88.
7. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(10):1268-79.
8. Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al. The ocular hypertension treatment study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(6):701-13; discussion 829-30.
9. Anderson DR. Normal tension glaucoma S. Collaborative normal tension glaucoma study. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2003;14(2):86-90.
10. Hollands H, Johnson D, Hollands S, Simel DL, Jinapriya D, Sharma S. Do findings on routine examination identify patients at risk for primary open-angle glaucoma? *JAMA*. 2013;309(19):2035-42.
11. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1977;16(5):426-41.
12. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1981;99(1):137-43.
13. Emery JM, Landis D, Paton D, Boniuk M, Craig JM. The lamina cribrosa in normal and glaucomatous human eyes. *Transactions - American Academy of*



Ophthalmology and Otolaryngology American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. 78(2):OP290-7.

14. Wilczek M. The lamina cribrosa and its nature. The British Journal of Ophthalmology. 1947;31(9):551-65.
15. Vrabec F. Glaucomatous cupping of the human optic disk: a neuro-histologic study. Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie Albrecht von Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. 1976;198(3):223-34.
16. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1981;99(4):635-49.
17. Holländer H, Makarov F, Stefani FH, Stone J. Evidence of constriction of optic nerve axons at the lamina cribrosa in the normotensive eye in humans and other mammals. Ophthalmic Research. 1995;27(5):296-309.
18. Anderson DR. Ultrastructure of human and monkey lamina cribrosa and optic nerve head. Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill : 1960). 1969;82(6):800-14.
19. Fontana L, Bhandari A, Fitzke FW, Hitchings RA. In vivo morphometry of the lamina cribrosa and its relation to visual field loss in glaucoma. Current Eye Research. 1998;17(4):363-9.
20. Downs JC, Girkin CA. Lamina cribrosa in glaucoma. Current Opinion in Ophthalmology. 2016;28(2):113-19.
21. Anderson DR, Hendrickson A. Effect of intraocular pressure on rapid axoplasmic transport in monkey optic nerve. Investigative Ophthalmology. 1974;13(10):771-83.
22. Quigley H, Anderson DR. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. Investigative Ophthalmology. 1976;15(8):606-16.
23. Gaasterland D, Tanishima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping. Investigative ophthalmology & Visual Science. 1978;17(9):838-46.
24. Quigley HA, Addicks EM. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 1980;19(2):137-52.
25. Quigley HA, Hohman RM, Addicks EM, Massof RW, Green WR. Morphologic changes in the lamina cribrosa correlated with neural loss in open-angle glaucoma. American Journal of Ophthalmology. 1983;95(5):673-91.

26. Radius RL, Pederson JE. Laser-induced primate glaucoma. II. Histopathology. *Archives of Ophthalmology* (Chicago, Ill : 1960). 1984;102(11):1693-8.
27. Yan DB, Coloma FM, Metheetrairut A, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. *The British Journal of Ophthalmology*. 1994;78(8):643-8.
28. Yang H, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, Burgoyne CF. Deformation of the normal monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation within 3-D histomorphometric reconstructions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(12):5785-99.
29. Yang H, Williams G, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, et al. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(10):7109-21.
30. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2008;146(4):496-500.
31. Park H-YL, Jeon SH, Park CK. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(1):10-20.
32. Park SC, De Moraes CGV, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(1):3-9.
33. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, Fernando Sieminski S, Kung Y, Siegal N, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(7):4836-42.
34. Park H-YL, Park CK. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120(4):745-52.
35. Faridi OS, Park SC, Kabadi R, Su D, De Moraes CG, Liebmann JM, et al. Effect of focal lamina cribrosa defect on glaucomatous visual field progression. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1524-30.
36. Lee EJ, Kim T-W, Kim M, Kim H. Influence of lamina cribrosa thickness and depth on the rate of progressive retinal nerve fiber layer thinning. *Ophthalmology*. 2015;122(4):721-9.
37. Park SC, Brumm J, Furlanetto RL, Netto C, Liu Y, Tello C, et al. Lamina cribrosa depth in different stages of glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(3):2059-64.

38. Kim DW, Jeoung JW, Kim YW, Girard MJA, Mari JM, Kim YK, et al. Prelamina and lamina cribrosa in glaucoma patients with unilateral visual field loss. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(4):1662-70.
39. Abe RY, Gracitelli CPB, Diniz-Filho A, Tatham AJ, Medeiros FA. Lamina cribrosa in glaucoma: diagnosis and monitoring. *Current Ophthalmology Reports*. 2015;3(2):74-84.
40. Jonas JB, Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1991;32(2):401-5.
41. Morgan WH, Yu DY, Cooper RL, Alder VA, Cringle SJ, Constable IJ. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1995;36(6):1163-72.
42. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(12):5189-95.
43. Burgoyne CF, Crawford Downs J, Bellezza AJ, Francis Suh JK, Hart RT. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2005;24(1):39-73.
44. Jonas JB, Ritch R, Panda-Jonas S. Cerebrospinal fluid pressure in the pathogenesis of glaucoma. 2015. p. 33-47. *Progress in Brain Research*. 2015;221:33-47.
45. Burgoyne CF, Quigley HA, Thompson HW, Vitale S, Varma R. Early changes in optic disc compliance and surface position in experimental glaucoma. *Ophthalmology*. 1995;102(12):1800-9.
46. Radius RL, Gonzales M. Anatomy of the lamina cribrosa in human eyes. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1981;99(12):2159-62.
47. Yang H, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, Burgoyne CF. Deformation of the normal monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation within 3-D histomorphometric reconstructions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(12):5785-99.
48. Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: A review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Experimental Eye Research*. 2011;93(2):133-40.
49. Miglior S, Rossetti L, Lonati C, Orzalesi N. Scanning laser ophthalmoscopy of the optic disc at the level of the lamina cribrosa. *Current Eye Research*. 1998;17(5):453-61.

50. Maeda H, Nakamura M, Yamamoto M. Morphometric features of laminar pores in lamina cribrosa observed by scanning laser ophthalmoscopy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 1999;43(5):415-21.
51. Morgan-Davies J, Taylor N, Hill AR, Aspinall P, O'Brien CJ, Azuara-Blanco A. three dimensional analysis of the lamina cribrosa in glaucoma. *The British Journal of Ophthalmology*. 2004;88(10):1299-304.
52. Yang HS, Kim J-G, Cha JB, Yun YI, Park JH, Woo JE. Quantitative analysis of neural tissues around the optic disc after panretinal photocoagulation in patients with diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186229-e.
53. Vilupuru AS, Rangaswamy NV, Frishman LJ, Smith EL, Harwerth RS, Roorda A. Adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy for in vivo imaging of lamina cribrosa. *Journal of the Optical Society of America A, Optics, Image Science, and Vision*. 2007;24(5):1417-25.
54. Akagi T, Hangai M, Takayama K, Nonaka A, Ooto S, Yoshimura N. In vivo imaging of lamina cribrosa pores by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(7):4111-9.
55. Kagemann L, Ishikawa H, Wollstein G, Brennen PM, Townsend KA, Gabriele ML, et al. Ultrahigh-resolution spectral domain optical coherence tomography imaging of the lamina cribrosa. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging: the official journal of the International Society for Imaging in the Eye*. 2008;39(4 Suppl):S126-31.
56. Inoue R, Hangai M, Kotera Y, Nakanishi H, Mori S, Morishita S, et al. Three-dimensional high-speed optical coherence tomography imaging of lamina cribrosa in glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(2):214-22.
57. Agoumi Y, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicolela MT, Artes PH, Chauhan BC. Laminar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology*. 2011;118(1):52-9.
58. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;152(1):87-95.e1.
59. Kiumehr S, Park SC, Dorairaj S, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, et al. In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(5):552-9.
60. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1359-66.
61. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, Suh MH, Kang M, Park KH, et al. Three-dimensional evaluation of the lamina cribrosa using spectral-domain optical

- coherence tomography in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012 Jan 20;53(1):198-204.
62. Nuyen B, Mansouri K, Weinreb RN. Imaging of the lamina cribrosa using swept-source optical coherence tomography. *Current Journal of Glaucoma Practice with DVD*. 2012;6(3):113-9.
  63. Park SC, Kiumehr S, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Horizontal central ridge of the lamina cribrosa and regional differences in laminar insertion in healthy subjects. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(3):1610-6.
  64. Reis ASC, O'Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicolela MT, Chauhan BC. Laminar displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(9):5819-26.
  65. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN. Variation of lamina cribrosa depth following trabeculectomy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(8):5392-9.
  66. Lee EJ, Kim T-W, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120(3):553-9.
  67. Mari JM, Strouthidis NG, Park SC, Girard MJA. Enhancement of lamina cribrosa visibility in optical coherence tomography images using adaptive compensation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(3):2238-47.
  68. Wang B, Nevins JE, Nadler Z, Wollstein G, Ishikawa H, Bilonick RA, et al. In vivo lamina cribrosa micro-architecture in healthy and glaucomatous eyes as assessed by optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(13):8270-4.
  69. You JY, Park SC, Su D, Teng CC, Liebmann JM, Ritch R. Focal lamina cribrosa defects associated with glaucomatous rim thinning and acquired pits. *JAMA Ophthalmology*. 2013;131(3):314-20.
  70. Wang B, Nevins JE, Nadler Z, Wollstein G, Ishikawa H, Bilonick RA, et al. Reproducibility of in-vivo OCT measured three-dimensional human lamina cribrosa microarchitecture. *PLoS One*. 2014;9(4):e95526.
  71. Omodaka K, Horii T, Takahashi S, Kikawa T, Matsumoto A, Shiga Y, et al. 3D evaluation of the lamina cribrosa with swept-source optical coherence tomography in normal tension glaucoma. *PLoS One* 2015;10(4):e0122347.
  72. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science (New York, NY)*. 1991;254(5035):1178-81.

73. Strouthidis NG, Grimm J, Williams GA, Cull GA, Wilson DJ, Burgoyne CF. A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010;51(3):1464-74.
74. Park SC, Ritch R. High resolution in vivo imaging of the lamina cribrosa. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2011;25(4):363-72.
75. Nassif N, Cense B, Park B, Pierce M, Yun S, Bouma B, et al. In vivo high-resolution video-rate spectral-domain optical coherence tomography of the human retina and optic nerve. *Optics Express*. 2004;12(3):367-76.
76. Leung CK-S. Diagnosing glaucoma progression with optical coherence tomography. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2014;25(2):104-11.
77. Prata TS, Lopes FS, Prado VG, Almeida I, Matsubara I, Dorairaj S, et al. In vivo analysis of glaucoma-related features within the optic nerve head using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180128.
78. Girard MJA, Tun TA, Husain R, Acharyya S, Haaland BA, Wei X, et al. Lamina cribrosa visibility using optical coherence tomography: comparison of devices and effects of image enhancement techniques. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(2):865-74.
79. Tatham AJ, Miki A, Weinreb RN, Zangwill LM, Medeiros FA. Defects of the lamina cribrosa in eyes with localized retinal nerve fiber layer loss. *Ophthalmology*. 2014;121(1):110-8.
80. Ohno-Matsui K, Hirakata A, Inoue M, Akiba M, Ishibashi T. Evaluation of congenital optic disc pits and optic disc colobomas by swept-source optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(12):7769-78.
81. Han JC, Cho SH, Sohn DY, Kee C. The characteristics of lamina cribrosa defects in myopic eyes with and without open-angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(2):486-94.
82. Srinivasan VJ, Adler DC, Chen Y, Gorczynska I, Huber R, Duker JS, et al. Ultrahigh-speed optical coherence tomography for three-dimensional and en face imaging of the retina and optic nerve head. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008;49(11):5103-10.
83. Yasuno Y, Hong Y, Makita S, Yamanari M, Akiba M, Miura M, et al. In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1-microm swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography. *Optics Express*. 2007;15(10):6121-39.
84. Potsaid B, Baumann B, Huang D, Barry S, Cable AE, Schuman JS, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source/Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Optics Express*. 2010;18(19):20029-48.

85. Sigal IA, Wang B, Strouthidis NG, Akagi T, Girard MJA. Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(Suppl 2):ii34-ii9.
86. Takayama K, Hangai M, Kimura Y, Morooka S, Nukada M, Akagi T, et al. Three-dimensional imaging of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(7):4798-807.
87. Miki A, Ikuno Y, Asai T, Usui S, Nishida K. Defects of the lamina cribrosa in high myopia and glaucoma. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137909.
88. Kim YK, Park KH. Lamina cribrosa defects in eyes with glaucomatous disc haemorrhage. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(6):e468-e73.
89. Ohno-Matsui K, Akiba M, Moriyama M, Ishibashi T, Tokoro T, Spaide RF. Imaging retrobulbar subarachnoid space around optic nerve by swept-source optical coherence tomography in eyes with pathologic myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(13):9644-50.
90. Miki A, Ikuno Y, Jo Y, Nishida K. Comparison of enhanced depth imaging and high-penetration optical coherence tomography for imaging deep optic nerve head and parapapillary structures. *Clinical Ophthalmology*. 2013;7:1995-2001.
91. Park H-YL, Shin H-Y, Park CK. Imaging the posterior segment of the eye using swept-source optical coherence tomography in myopic glaucoma eyes: comparison with enhanced-depth imaging. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;157(3):550-7.
92. Girard MJA, Strouthidis NG, Ethier CR, Mari JM. Shadow removal and contrast enhancement in optical coherence tomography images of the human optic nerve head. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(10):7738-48.
93. Ivers KM, Li C, Patel N, Sredar N, Luo X, Queener H, et al. Reproducibility of measuring lamina cribrosa pore geometry in human and nonhuman primates with in vivo adaptive optics imaging. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(8):5473-.
94. Miller DT, Kocaoglu OP, Wang Q, Lee S. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye (Lond)*. 2011;25(3):321-30.
95. Nadler Z, Wang B, Wollstein G, Nevins JE, Ishikawa H, Bilonick R, et al. Repeatability of in vivo 3D lamina cribrosa microarchitecture using adaptive optics spectral domain optical coherence tomography. *Biomedical Optics Express*. 2014;5(4):1114-23.
96. Torti C, Povazay B, Hofer B, Unterhuber A, Carroll J, Ahnelt PK, et al. Adaptive optics optical coherence tomography at 120,000 depth scans/s for non-invasive cellular phenotyping of the living human retina. *Optics Express*. 2009;17(22):19382-400.

97. Zawadzki RJ, Choi SS, Fuller AR, Evans JW, Hamann B, Werner JS. Cellular resolution volumetric in vivo retinal imaging with adaptive optics-optical coherence tomography. *Optics Express*. 2009;17(5):4084-94.
98. Brown DJ, Morishige N, Neekhra A, Minckler DS, Jester JV. Application of second harmonic imaging microscopy to assess structural changes in optic nerve head structure ex vivo. *Journal of Biomedical Optics*. 2007;12(2):024029.
99. Lee EJ, Kim T-W, Kim M, Girard MJA, Mari JM, Weinreb RN. Recent structural alteration of the peripheral lamina cribrosa near the location of disc hemorrhage in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(4):2805-15.
100. Omodaka K, Takahashi S, Matsumoto A, Maekawa S, Kikawa T, Himori N, et al. Clinical factors associated with lamina cribrosa thickness in patients with glaucoma, as measured with swept source optical coherence tomography. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153707.
101. Kwun Y, Han JC, Kee C. Comparison of lamina cribrosa thickness in normal tension glaucoma patients with unilateral visual field defect. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;159(3):512-8.e1.
102. Chung HS, Sung KR, Lee JY, Na JH. Lamina cribrosa-related parameters assessed by optical coherence tomography for prediction of future glaucoma progression. *Current Eye Research*. 2016;41(6):806-13.
103. Han JC, Choi D-Y, Kwun YK, Suh W, Kee C. Evaluation of lamina cribrosa thickness and depth in ocular hypertension. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2016;60(1):14-9.
104. Pérez-Bartolomé F, Martínez de la Casa JM, Camacho Bosca I, Sáenz-Francés F, Aguilar-Munoz S, Martín-Juan A, et al. Correlating corneal biomechanics and ocular biometric properties with lamina cribrosa measurements in healthy subjects. *Seminars in Ophthalmology*. 2016:1-8.
105. Jung YH, Park H-YL, Jung KI, Park CK. Comparison of Prelaminar Thickness between primary open angle glaucoma and normal tension glaucoma patients. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120634.
106. Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, Cabarga C, Muñoz-Negrete FJ. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. *Eye*. 2014;28(1):58-65.
107. Park H-YL, Shin H-Y, Jung KI, Park CK. Changes in the lamina and prelaminar after intraocular pressure reduction in patients with primary open-angle glaucoma and acute primary angle-closure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(1):233-9.
108. Yoshikawa M, Akagi T, Hangai M, Ohashi-Ikeda H, Takayama K, Morooka S, et al. Alterations in the neural and connective tissue components of glaucomatous cupping after glaucoma surgery using swept-source optical



- coherence tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(1):477-84.
109. Lanzagorta-Aresti A, Perez-Lopez M, Palacios-Pozo E, Davo-Cabrera J. Relationship between corneal hysteresis and lamina cribrosa displacement after medical reduction of intraocular pressure. *British Journal of Ophthalmology*. 2017 Mar;101(3):290-4.
  110. Girard MJA, Beotra MR, Chin KS, Sandhu A, Clemo M, Nikita E, et al. In vivo 3-dimensional strain mapping of the optic nerve head following intraocular pressure lowering by trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1190-200.
  111. Johnstone J, Fazio M, Rojananuangnit K, Smith B, Clark M, Downs C, et al. Variation of the axial location of bruch's membrane opening with age, choroidal thickness, and race. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(3):2004-9.
  112. Fazio MA, Johnstone JK, Smith B, Wang L, Girkin CA. Displacement of the lamina cribrosa in response to acute intraocular pressure elevation in normal individuals of african and european descent. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(7):3331-9.
  113. Li L, Bian A, Cheng G, Zhou Q. Posterior displacement of the lamina cribrosa in normal-tension and high-tension glaucoma. *Acta Ophthalmologica*. 2016;94(6):e492-e500.
  114. Wu Z, Xu G, Weinreb RN, Yu M, Leung CKS. Optic nerve head deformation in glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1317-29.
  115. Seo JH, Kim T-W, Weinreb RN. Lamina cribrosa depth in healthy eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(3):1241-51.
  116. Albon J, Karwatowski WS, Avery N, Easty DL, Duan VC. Changes in the collagenous matrix of the aging human lamina cribrosa. *The British Journal of Ophthalmology*. 1995;79(4):368-75.
  117. Kotecha A, Izadi S, Jeffery G. Age-related changes in the thickness of the human lamina cribrosa. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(12):1531-4.
  118. Fazio MA, Grytz R, Morris JS, Bruno L, Gardiner SK, Girkin CA, et al. Age-related changes in human peripapillary scleral strain. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. 2014;13(3):551-63.
  119. Jung KI, Jung Y, Park KT, Park CK. Factors affecting plastic lamina cribrosa displacement in glaucoma patients. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(12):7709-15.
  120. Ren R, Yang H, Gardiner SK, Fortune B, Hardin C, Demirel S, et al. Anterior lamina cribrosa surface depth, age, and visual field sensitivity in the portland progression project. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(3):1531-9.

121. Rhodes LA, Huisinigh C, Johnstone J, Fazio M, Smith B, Clark M, et al. Variation of laminar depth in normal eyes with age and race. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(12):8123-33.
122. Kim M, Bojikian K, Slabaugh M, Ding L, Chen P. Lamina depth and thickness correlate with glaucoma severity. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016;64(5):358-63.
123. Jonas JB, Wang N, Yang D, Ritch R, Panda-Jonas S. Facts and myths of cerebrospinal fluid pressure for the physiology of the eye. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2015;46:67-83.
124. Lee DS, Lee EJ, Kim T-W, Park YH, Kim J, Lee JW, et al. Influence of translaminar pressure dynamics on the position of the anterior lamina cribrosa surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(5):2833-41.
125. Kim YW, Girard MJA, Mari JM, Jeoung JW. Anterior displacement of lamina cribrosa during valsalva maneuver in young healthy eyes. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159663.
126. Thakku SG, Tham Y-C, Baskaran M, Mari J-M, Strouthidis NG, Aung T, et al. A global shape index to characterize anterior lamina cribrosa morphology and its determinants in healthy Indian eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(6):3604-14.
127. Tun TA, Thakku SG, Png O, Baskaran M, Htoon HM, Sharma S, et al. Shape Changes of the anterior lamina cribrosa in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous eyes following acute intraocular pressure elevation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(11):4869-.
128. Tun TA, Atalay E, Baskaran M, Nongpiur ME, Htoon HM, Goh D, et al. Association of functional loss with the biomechanical response of the optic nerve head to acute transient intraocular pressure elevations. *JAMA Ophthalmology*. 2018 Feb;136(2):184-92.
129. Lee SH, Yu D-A, Kim T-W, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Reduction of the lamina cribrosa curvature after trabeculectomy in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(11):5006-.
130. Kim YW, Jeoung JW, Kim DW, Girard MJA, Mari JM, Park KH, et al. Clinical assessment of lamina cribrosa curvature in eyes with primary open-angle glaucoma. *PLoS One*. 2016;11(3):e0150260.
131. Kim YW, Jeoung JW, Girard MJA, Mari JM, Park KH. Positional and curvature difference of lamina cribrosa according to the baseline intraocular pressure in primary open-angle glaucoma: a swept-source optical coherence tomography (SS-OCT) study. *PLoS One*. 2016;11(9):e0162182.
132. Lee SH, Kim T-W, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Diagnostic power of lamina cribrosa depth and curvature in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(2):755-62.

133. Kim JA, Kim TW, Weinreb RN, Lee EJ, Girard MJA, Mari JM. Lamina cribrosa morphology predicts progressive retinal nerve fiber layer loss in eyes with suspected glaucoma. *Scientific Reports*. 2018;8(1):738.
134. Park H-YL, Lee J, Jung Y, Park CK. Optic disc hemorrhage and lamina cribrosa defects in glaucoma progression. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3489.
135. Kwun Y, Han G, Choy Y-J, Han JC, Kee C. Optic disc characteristics and visual field progression in normal tension glaucoma patients with tilted optic discs. *Journal of Glaucoma*. 2016;25(11):901-7.
136. Park H-YL, Kim SI, Park CK. Influence of the lamina cribrosa on the rate of global and localized retinal nerve fiber layer thinning in open-angle glaucoma. *Medicine*. 2017;96(14):e6295.
137. Park SC, Hsu AT, Su D, Simonson JL, Al-Jumayli M, Liu Y, et al. Factors associated with focal lamina cribrosa defects in glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013;54(13):8401-7.
138. Sharpe GP, Danthurebandara VM, Vianna JR, Alotaibi N, Hutchison DM, Belliveau AC, et al. Optic disc hemorrhages and laminar disinsertions in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123(9):1949-56.
139. Kimura Y, Akagi T, Hangai M, Takayama K, Hasegawa T, Suda K, et al. Lamina cribrosa defects and optic disc morphology in primary open angle glaucoma with high myopia. *PLoS ONE*. 2014;9(12):e115313.
140. Park HY, Hwang YS, Park CK. Ocular characteristics associated with the location of focal lamina cribrosa defects in open-angle glaucoma patients. *Eye*. 2017;31(4):578-87.
141. Sawada Y, Araie M, Ishikawa M, Yoshitomi T. Multiple temporal lamina cribrosa defects in myopic eyes with glaucoma and their association with visual field defects. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1600-11.
142. Moreno PAM, Konno B, Lima VC, Castro DPE, Castro LC, Leite MT, et al. Spectral-domain optical coherence tomography for early glaucoma assessment: analysis of macular ganglion cell complex versus peripapillary retinal nerve fiber layer. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologie*. 2011;46(6):543-7.
143. Banister K, Boachie C, Bourne R, Cook J, Burr JM, Ramsay C, et al. Can automated imaging for optic disc and retinal nerve fiber layer analysis aid glaucoma detection? *Ophthalmology*. 2016;123(5):930-8.
144. Gracitelli CPB, Moreno PA, Leite MT, Prata TS. Identification of the most accurate spectral-domain optical coherence tomography parameters in eyes with early high-tension and low-tension glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2016;25(10):854-9.
145. Prata TS, Dorairaj S, Trancoso L, Kanadani FN, Biteli LG, Furlanetto R, et al. Eyes with large disc cupping and normal intraocular pressure: using optical

coherence tomography to discriminate those with and without glaucoma. Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal. 2014;3(3):91-8.

146. Thornton IL, Dupps WJ, Roy AS, Krueger RR. Biomechanical effects of intraocular pressure elevation on optic nerve/lamina cribrosa before and after peripapillary scleral collagen cross-linking. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2009;50(3):1227-33.

Silva FA, Guedes VRF, Silva NA. Tomografia de coerência óptica no glaucoma. 1a ed. Rio de Janeiro (RJ): Cultura Médica; 2017. 334p.